Vergleichende klinisch-pharmakologische und psychopathologische Untersuchungen mit neuen Antidepressiva

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Volker Nickäs und Lothar Fehringer

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

AUS DER UNIVERSITÄTS-NERVENKLINIK HOMBURG/SAAR

Direktor: Professor Dr. med. H.-H. Meyer

VERGLEICHENDE KLINISCH-PHARMAKOLOGISCHE UND PSYCHOPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT NEUEN ANTIDEPRESSIVA.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von

Volker NICKÄS und

Lothar FEHRINGER

Dekan: Professor Dr. med. G. DHOM

Referent: Professor Dr. med. W. SCHMITT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 12.1o.197o abgelegt.

INHALTSANGABE

		Seite
1	Einleitung	1
1.1	Forderung nach Zusammenarbeit verschiedener Kliniken in der Erforschung der Wirkungsweise neuartiger Psychopharmaka	1
1.2	Verbundforschung als Mittel der pharmako-klinischen Untersuchung neuartiger Medikamente	2
2	Problemstellung	3
2.1	Überprüfung der beiden bisher bekannten Zugangswege zur Therapie endogener Depressionen a) über Präparate mit zentral anticholinerger Wirkung b) über Präparate mit noradrenalinpotenzierender Wirkung	3
2.2	Pharmakologie der Prüfsubstanzen	4
2.3	Begründung für die Auswahl der vier Substanzen	9
2.4	Einordnung der vier Substanzen nach ihrer zentral anticholinergen und noradrenalinpotenzierenden Wirkung im Vergleich zu bekannten Psychopharmaka	12
3	Methodik	16
3.1	Möglichkeiten zur klinischen Untersuchung des Vegetativums	16
3.2	Auswahl der Tests	17
3.3	Erläuterung zur Registrierung der Testergebnisse	19
3.4	Beschreibung der durchgeführten Tests und Untersuchungen	19

3.4.1	Konstitutionstypus	19
3.4.2	Körpergewicht und Körpertemperatur	23
3.4.3	Kreislauffunktionstest	24
3.4.4	Puls - Atem - Quotient	25
3.4.5	Adrenalin - Histamin - Hauttest	26
3.4.6	Vigorimeter	29
3.4.7	Blutuntersuchungen (Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozytenzahl, Differentialblutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	30
3.4.8	Blutzuckertagesprofil	32
3.4.9	Leber- und Nierentests (SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Serumharnstoff, Urinstatus)	35
3.4.10	EKG - Befunde	36
3.4.11	EEG - Befunde	39
3.4.12	Flimmern	47
3.4.13	Perlen einfädeln	51
3.4.14	Schreibtest	52
4	Ergebnisse	57
4.1	Statistische Methoden	57
4.2	Testpharmakologische Ergebnisse	58
4.2.1	in tabellarischer Übersicht	58
4.2.2	in Kurvenbildern	67

4.3	Erläuterung der Ergebnisse	88
5	Klinische Untersuchungen	109
5.1	Anamnese in tabellarischer Übersicht	109
5.2	Psychische und somatisch-vegetative Symptome	115
5.3	Erläuterung des Symptom - Remissions - Quotienten	117
5.4	Symptom - Remissions - Quotient in tabellarischer Übersicht	118
5.5	Verlaufsbeobachtung des Symptom - Remissions - Quotienten unter der Therapie	126
6	Diskussion	129
7	Zusammenfassung	132
8	Literatur	135

Die Gliederungspunkte 1.) und 2.) sowie 3.1.) bis einschließlich 3.3.) wurden von den Autoren gemeinsam erarbeitet; ebenso zeichnen sie beide für 6.) - Diskussion - verantwortlich. Die Abschnitte 3.4.1.) bis einschließlich 3.4.7.) sowie das Kapitel 4.) verfasste H. V. Nickäs. Die Abschnitte 3.4.8.) bis 3.4.14.) sowie das Kapitel 5.) verfasste L. Fehringer.

1.1. Auf dem IV. Weltkongress 1966 in Madrid wies P. KIELHOLZ (27) darauf hin, vor welchen Schwierigkeiten bei der Fülle der neuen Psychopharmaka der einzelne Psychiater heute steht, ja, daß es selbst einer spezialisierten Klinik nicht mehr möglich ist, Wirksamkeit und Indikationsbereich der einzelnen Psychopharmaka zu prüfen bzw. abzugrenzen. Diese Schwierigkeiten seien nur durch enge Zusammenarbeit und laufenden Erfahrungsaustausch der verschiedenen Forschungszentren zu meistern. Durch einheitliche Verlaufsprotokolle für die elektronische Datenverarbeitung könnten dann Wirkung, Nebeneffekte und Indikationsbereich der einzelnen Psychopharmaka überprüft werden.

Nach P. KIELHOLZ sind die Vorteile einer solchen gemeinsamen Forschung an verschiedenen Forschungszentren:

1. Vereinheitlichung und Verfeinerung der Diagnostik und der methodologischen Forschung, aber auch der internationalen Verständigung;

2. Rasche Klärung des Indikationsbereiches und der Nebeneffekte neuer Psychopharmaka;

3. Erfassung eines größeren Krankengutes und statistisch signifikantere Resultate;

4. Stimulierung der Forschung, insbesondere in Richtung der Quantifizierung der einzelnen Syndrome und des Verlaufs.

Desgleichen ist die Notwendigkeit gemeinschaftlicher pharmakologisch-klinischer Untersuchungen unbestritten. Vordringliche Aufgabe sind Diskussionen zum Problem der Übertragbarkeit der am Tier gewonnenen Daten auf die Verhältnisse beim Menschen.

1.2 So bildeten sich in letzter Zeit unter dem programmatischen Schlagwort "Verbundforschung" entsprechende Arbeitsgemeinschaften. Es haben z. B. BENTE und HOFFMEISTER (4) über elektroencephalographische Korrelationen bei klinischen und pharmakologischen Untersuchungen mit einem Antidepressivum berichten können. W. SCHMITT, HEINRICH und TAESCHLER (44) wiesen statistisch zu sichernde Beziehungen zwischen klinisch-psychopathologischen Wirkungen und zentral anticholinergischen bzw. adrenalinpotenzierenden Eigenschaften von Thioridazin und zwei seiner Metaboliten nach.

Mit dem Ziel, die Bedeutung von pharmakodynamischen Eigenschaften für die klinische Wirkung eines Pharmakons weiter aufzuhellen, wurden in der vorliegenden Arbeit die pharmakologischen Wirkprofile von vier Präparaten unterschiedlicher chemischer Struktur mit den verschiedenen klinisch zu erhebenden Befunden in Beziehung gesetzt. Es wurden nur einfache äußere Korrelationen gesucht und

die Bedingungen auf klinischer und pharmakologischer Seite jeweils konstant gehalten.

Diese Arbeit ist insofern als weiterer Beitrag zur Verbundforschung zu betrachten, als die pharmakologischen Ergebnisse der Firma DR. A. WANDER AG, Bern, und der Firma H. LUNDBECK & Co., Kopenhagen, mit unseren klinischen Ergebnissen korreliert wurden.

2 PROBLEMSTELLUNG

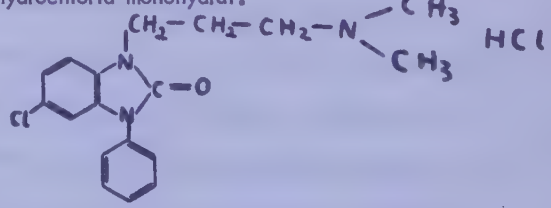
2.1 Die bisher bekannten, antidepressiv wirksamen Neuropharmaka zeichnen sich in pharmakodynamischer Hinsicht dadurch aus, daß sie entweder überwiegend zentral anticholinergische und/oder überwiegend noradrenalinpotenzierende Wirkung zeigen.

Von W. SCHMITT, HEINRICH und TAESCHLER (44) wurde auf dem IV. Weltkongress der Psychiatrie 1966 in Madrid in dem Vortrag: "Zur Frage der Korrelierbarkeit pharmakologischer und klinischer Daten" im Zusammenhang mit Untersuchungen mit Thioridazin, Nor-Thioridazin-sulfoxyd die Frage gestellt ". . . ob es etwa zwei (oder mehr) Zugangswege zur Behandlung endogener Depressionen gibt: über Präparate mit zentral anticholinerger Wirkung oder über Präparate mit noradrenalin-potenzierender Wirkung." (40)

Es ergab sich nämlich, daß das ausschließlich noradrenalinpotenzierende Pharmakon sich durch sehr frühzeitig manifest werdende verstimmungslösende, enthemmende und vitalisierende Wirkung auszeichnete, während bei dem Präparat, das nur zentral anticholinergisch wirkte, neben der erst spät einsetzenden Wirkung eine nur geringe vitalisierende und aktivierende Effizienz festgestellt wurde. Aufgabe der vorliegenden Untersuchungsreihe war es, diese beiden Zugangswege zur Therapie endogener Depressionen zu überprüfen und eine große Zahl von klinischen Parametern zu gewinnen, die mit experimentellen pharmakologischen Ergebnissen korreliert werden sollen. Hierzu wurden einige neuartige pharmazeutische Entwicklungen ausgewählt, die nach pharmakologischen Daten klinisch voraussichtlich als antidepressiv wirksam zu betrachten sind. Diese Substanzen sollten sich jedoch in ihrem Wirkungsspektrum möglichst deutlich unterscheiden.

2.2 AW 14-2446: 3-Phenyl-1-(-dimethylamino)-propyl-5-chlor-benzimidazol-2-on-hydrochlorid-monohydrat.

Strukturformel:



Im folgenden Substanz A genannt.

Form: Tabletten zu 100 mg.

Pharmakologie: Als Antidepressivum steigert das Medikament die Erregbarkeit unter gleichzeitiger Herabsetzung der Spontanaktivität. In seiner antikataleptischen Wirksamkeit liegt AW 14-2446 im Antitetrabenazintest zwischen Tofranil und Noveril; bei der Verstärkung der Amphetaminwirkung ist es etwa gleichstark wie Tofranil. Auch an peripheren adrenergischen Rezeptoren verstärkt es die Noradrenalinwirkung. Dagegen hat AW 14-2446 keine nennenswerten cholinolytischen Effekte. Den Kreislauf beeinflußt es wahrscheinlich auf Grund einer Sensibilisierung endogener Katecholamine pressorisch.

Bei Herz- und Lungenfunktion werden nur unbedeutende Änderungen festgestellt.

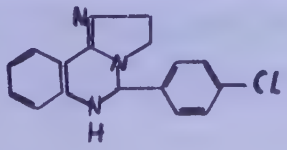
Eine spezifische Hemmung der MAO ist nicht nachweisbar.

AW 14-2446 steht in seiner pharmakologischen Wirkungsart dem wenig dämpfenden und nur angedeutet cholinolytisch wirksamen Desmethylimipramin am nächsten.

Dosierung: 3 x 1 Tablette/die

AW 15-1129: 5-(p-Chlorphenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo- 1,2 - c - chinazolin.

Strukturformel:



Im folgenden Substanz B genannt.

Form: Tabletten zu 50 mg.

Pharmakologie: AW 15-1129 ist der Vertreter einer pharmakologisch neuartigen Wirkungsgruppe, die nach ihren Eigenschaften zwischen den trizyklischen Antidepressiva und den Weckaminen steht, sich nach beiden Seiten aber gut abgrenzen läßt.

Es hemmt die Spontanaktivität und steigert die Erregbarkeit. Im Gegensatz zu der Mehrzahl der trizyklischen Antidepressiva hat AW 15-1129 keine vago- bzw. cholinolytische Wirkung. Dementsprechend findet man im Elektroencephalogramm kein hypersynchrones "Atropin" - EEG, sondern ein flaches, hochfrequentes Kortikogrammund eine rhythmische Synchronisation im Hirnstamm (Theta-Rhythmus).

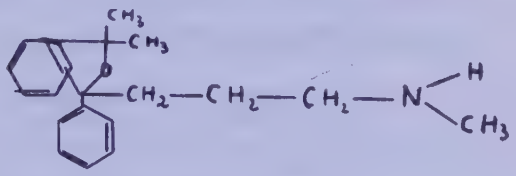
Wirkung von AW 15-1129 auf adrenergische Funktion: die pressorische Eigenwirkung am Blutdruck ist sehr wechselnd und flüchtig. Überhaupt scheint die adrenergische Eigenwirkung der Verbindung nicht sehr stark zu sein. Im Vordergrund steht Wirkungssteigerung und Verlängerung der Wirkungsdauer von Adrenalin, Noradrenalin bzw. Sympathikusreiz. Das Medikament hat eine starke Antitetrabenazinwirkung, wobei die Erregbarkeitssteigerung sehr stark ist, während die dämpfende Eigenschaft vollständig fehlt.

Besondere Vorsicht in der Verwendung von AW 15-1129 ist bei Patienten mit Krampfleiden geboten. Eine Dämpfung der Krampferregbarkeit der Hirnrinde, wie sie bei den trizyklischen Antidepressiva angetroffen wird, fehlt der Verbindung völlig.

Dosierung: 1. Tag: 150 mg
2. Tag: 200 mg
3. Tag: 250 mg, dann 300 mg/die

Lu 3-010: 1-phenyl-1-(3' methyl-amino-propyl) 3,3 dimethylphthalan.

Strukturformel:



Im folgenden Substanz C genannt.

Form: Tabletten zu 10 mg.

Pharmakologie: Diese bicyclische Verbindung potenziert die periphere Noradrenalin-, Adrenalin- und 5-hydroxytriptamin-Wirkung. Sie ist ein sehr starker Antagonist der peripheren und zentralen Reserpin- und Tetrabenazineffekte. Lu 3-010 ist in die Kategorie der Thymoleptika einzuordnen, da es keinen amphetaminähnlichen, zentral stimulierenden Effekt zeigt und auch Monaminoxydase nicht hemmt. Dafür spricht

auch, wie oben erwähnt, die Potenzierung der Katecholamine. Dieser Effekt ist wahrscheinlich bedingt durch die Hemmung der aktiven Wiederaufnahme der Katecholamine an den sympathischen Nervenendigungen.

Im Gegensatz zu den Befunden bei Versuchen mit tricyclischen Antidepressiva findet in dieser Hinsicht keine Wirkungsumkehr bei hohen Dosen statt. Die hemmende Wirkung auf die Spontanmotilität ist unbedeutend.

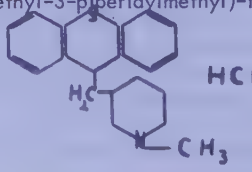
Interessant ist, daß Lu 3-010 die "neuroleptische Komponente" fast vollständig zu fehlen scheint.

Die Thymoleptika, die Lu 3-010 am nächsten kommen, sind Desipramin und Protriptylin.

Dosierung: 1. Tag: 30 mg
2. Tag: 40 mg
3. Tag: 50 mg
ab 4. Tag: 60 mg

SJ 1977: 9-(N-Methyl-3-piperidylmethyl)-thiaxanthen

Strukturformel:



Klinikinterne Bezeichnung: METHIXEN.

Form: Tabletten zu 5 mg.

Pharmakologie: Bei der Prüfung von Methixen auf seine antiakinetische Wirkung sowohl gegen Reserpin, als auch gegen Serotonin wurde festgestellt, daß diese Substanz dabei eine besonders hohe Wirksamkeit besitzt, indem sie in niedrigen Dosen die Akinese sowohl verhindert, als auch zum Verschwinden bringt.

Die zentrale und periphere anticholinergische Wirkung von Methixen ist sehr stark, wobei die zentrale die periphere überwiegt. Allerdings hat Methixen keine antiptotische Wirkung im Tetrabenazintest, was wahrscheinlich auf das Fehlen einer peripheren Sympathikusreizverstärkung bei diesem Medikament zurückgeführt werden muß.

Im Elektrokortikogramm zeigt sich eine Zunahme der langsamen Elemente und der Spindeln von 10 - 20 Hz; die hohen Frequenzen über 20 Hz bleiben aber erhalten und überlagern teilweise die langsamen Elemente.

Dosierung: 15 mg pro die

2.3 Alle bisherigen Theorien über die verantwortliche Teilkomponente im Wirkungsspektrum antidepressiver Pharmaka werden in ihrer Aussagekraft

von vornherein dadurch abgeschwächt, daß die bis heute in der Klinik üblichen Antidepressiva sich chemisch alle von der typischen tricyclischen Struktur des Imipramin ableiten bzw. als MAO-Hemmer wirken. Wie man sofort erkennt, zeigen die oben angeführten Substanzen keine Strukturähnlichkeiten mit den bekannten Thymoleptika; weiterhin ist von den Forschungslaboratorien nachgewiesen, daß unsere Pharmaka nicht die Fähigkeit besitzen, die Monoaminoxydase zu hemmen.

Dies ist der eine Grund für die Auswahl der von uns verwendeten Substanzen, der andere liegt in den Unterschieden ihrer am Tier ausgetesteten Wirkungsspektra, die bei allen die Grundzüge von Antidepressiva zeigen, sich aber hinsichtlich der Intensität dieser Grundzüge zueinander und untereinander deutlich unterscheiden. Ein Schlüsseltest für antidepressive Wirkung ist die Stärke des Antagonismus gegen eine durch Tetrabenazin hervorgerufene Ptosis und Katalepsie. Dieser Test gibt zumindest im Tierversuch den Grad einer antriebssteigernden Wirkung von Neuropharmaka an und damit indirekt den Grad der zentralen (Antikatalepsie) und peripheren (Antiptosis) Noradrenalinverstärkung (BRÜCKE und HORNYKIEWICZ (6); SCHMITT, W. (43)).

Der folgenden Tabelle kann man die Wirkstärken unserer Testsubstanzen hinsichtlich ihres Tetrabenazinantagonismus entnehmen. Als Vergleich

werden bekannte Psychopharmaka herangezogen. Die Tabelle gibt die mittleren Wirkdosen an, die 50 % der mit Tetrabenazin behandelten Ratten vor Ptosis bzw. Katalepsie schützen. Die Zahlenangaben stammen aus der Firma DR. WANDER, AG. Für das in unserer Klinik als Substanz C getestete Pharmakon kann keine ED 50 angegeben werden, da die Firma LUNDBECK, Kopenhagen, die antikataleptische und antiptotische Potenz ihrer Pharmaka nach einer anderen Methode austestet.

Dennoch erscheint das Aufführen von Substanz C in dieser und in folgenden Tabellen gerechtfertigt, da aus den Labordaten deutlich der Wirkunterschied zu den bisher üblichen Thymoleptika hervorgeht.

ED 50 mg/kg i.p.

	Katalepsie	Ptosis
Amphetamin	0,4	0,3
Substanz B	2,3	1,4
Desmethylimipramin	2,4	0,9
Substanz C		
Imipramin	12,5	3,5
Substanz A	14,2	19
Methixen	20	20
Amitriptylin	40	40

Die Stärke des Tetrabenazinantagonismus ist also gleichmäßig über

das Wirkspektrum bekannter Antidepressiva in diesen Test gestreut.

2.4 Ein direktes Maß für die Potenzierung von Katecholaminen erhalten wir durch Beobachtungen der Nickhaut der Katze nach Gaben von Testsubstanzen und Sympathikusreiz, des Blutdruckes und der Kontraktionskraft des Herzens.

	Nickhaut	isol. Vorhof
	Verstärkung d. Kontraktur auf Sympath.-Reiz ED 300 mg/kg i.v.	Verstärkung d. inotropen Wirkung von NA EC 400 g/ml
Substanz C		
Desmethylimipramin	0,095	0,005
Substanz B	0,15	0,025
Substanz A	1,3	0,1
Imipramin	1,3	0,1
Methixen	unwirksam	unwirksam

ED 300 ist diejenige Dosis einer Testsubstanz, die die Nickhautkontraktion nach einem 1"-Reiz auf die Höhe eines 3"-Reizes bringt.

EC 400 ist diejenige Konzentration einer Testsubstanz, die die mittlere wirksame Dosis von Noradrenalin auf 1/4 reduziert.

Vergleichbare Versuche mit Substanz C auf die positiv inotrope Wirkung

von Noradrenalin wurden nicht durchgeführt, statt dessen konnte eine enorme Potenzierung der Noradrenalinwirkung auf den Blutdruck beobachtet werden, die diejenige von Desmethylimipramin bei weitem übertraf.

Die cholinolytische Wirksamkeit der Testsubstanzen wurde auf Grund ihrer pupillenerweiternden Wirkung bei Mäusen geprüft. Die Dosis, die die Pupillen auf den doppelten Durchmesser erweitert, betrug für:

Methixen	4 mg/kg po.
Amitriptylin	10 mg/kg po.
Imipramin	39 mg/kg po.
Substanz C	
Desmethylimipramin	90 mg/kg po.
Substanz A	ca. 100 mg/kg po.
Substanz B	unwirksam

Mit Substanz B behandelte Tiere zeigen sehr wohl eine Pupillenerweiterung, die allerdings weniger auf eine atropinähnliche Wirkung, als vielmehr auf eine ergotrope Erregung des sympathischen Systems zurückzuführen sein dürfte, besonders, da sie mit weiten Lidspalten und Protrusio bulbi einhergeht. Diese Annahme wird dadurch bestärkt, daß Substanz B keine atropinähnliche Wirkung am Meerschweinchenileum zeigt.

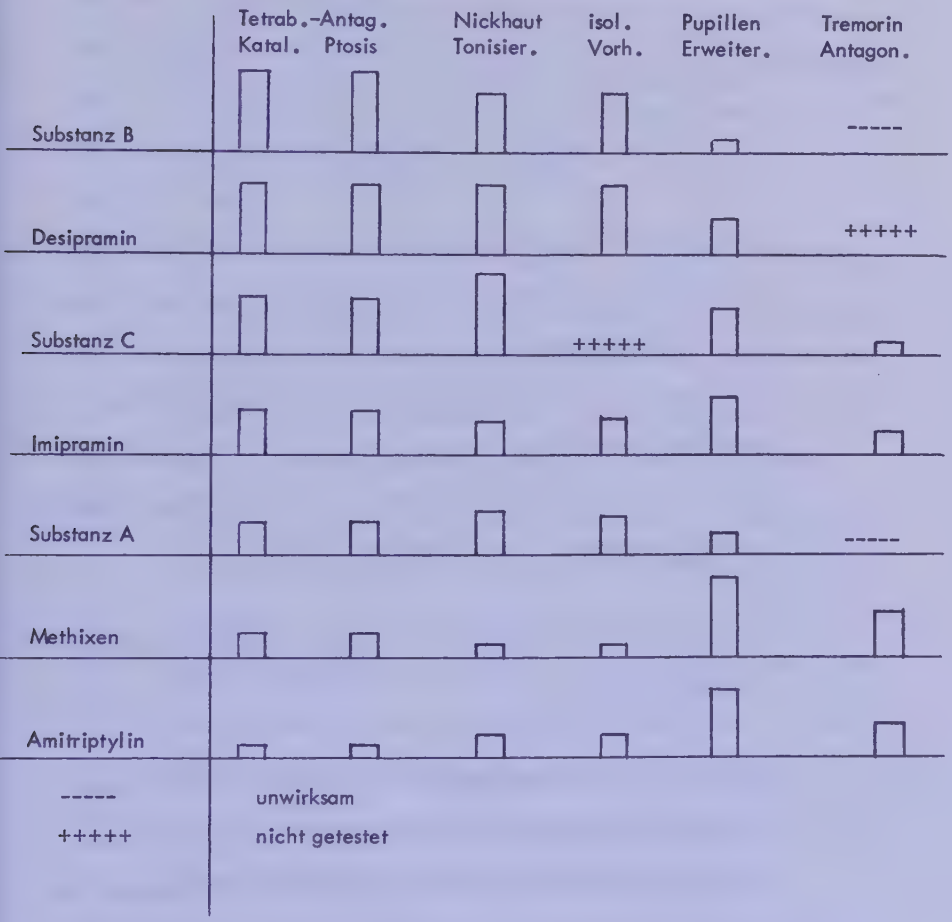
Während Substanz B und Substanz A keine oder eine nicht meßbare zentralanticholinerge Wirkung im Tierversuch zeigten, hat Substanz C eine, wenn auch nur geringe, Methixen eine ausgesprochen starke vagolytische Potenz im Antitremorintest.

Die am Tier gewonnenen Elektroencephalogramme zeigen, daß auch hier deutliche Unterschiede zwischen unseren Versuchspräparaten untereinander und zu den üblichen tricyclischen Antidepressiva bestehen.

tricyclische Antidepressiva	schon in kleinen Dosen Spannungszunahme, Frequenzabnahme, Auftreten von Spindeln;
Methixen	Zunahme der langsamen Elemente und Spindeln von 10 - 20 Hz beherrschen das Bild. Die hohen Frequenzen über 20 Hz bleiben aber erhalten und überlagern teilweise die langsamen Elemente (atropinähnliches EEG);
Substanz B	dosisabhängige Zunahme der Frequenzen über 20 Hz bei fehlendem Einfluß auf die anderen oder leichter Abnahme der langsamen Frequenzen und der Spindeln, soweit vorher vorhanden (ähnlich: Amphetamin und Desipramin);
Substanz A	Spannungszunahme, wechselnde Frequenzveränderungen, wobei eine leichte Zunahme der langsamen Elemente zu registrieren ist.

Von dem Versuchspräparat Substanz C wurden im Tierversuch keine Hirnstrombilder angefertigt.

Klassifizierungstabelle der Antidepressiva hinsichtlich pharmakologischer Eigenschaften, die für ihre klinische Wirksamkeit voraussichtlich von Bedeutung sind in einer optischen Rangordnung.



Aus dieser Tabelle kann man deutlich ersehen, daß die Medikamente von oben nach unten geordnet in ihrer sympathikomimetischen Potenz ab- und in ihrer cholinolytischen zunehmen.

3 METHODIK

3.1 Mit dem Ziel, die tierexperimentellen pharmakologischen Ergebnisse am Menschen, und zwar am depressiv verstimmten Patienten zu überprüfen, haben wir aus dem großen Spektrum vegetativer Tests diejenigen ausgesucht, die für unseren Zweck die größte Aussagekraft besitzen. Die Funktionsdiagnostik des vegetativen Systems sollte nach DELIUS (10) stets auf einem Mosaikbild beruhen. F. HOFF (23, 24) betont, daß ein Verständnis für die Polarität des vegetativen Geschehens nur erreicht werden kann, wenn man die Befunde in ihrer Ganzheit überschaut. Jedes einzelne Teilglied ist für die Beurteilung im klinischen Einzelfalle unzureichend. Eine vegetative Diagnose läßt sich nicht durch mathematische Addition von Laboratoriumsergebnissen stellen (FROHWEIN, R. und HARRER, G. (14)).

Die beiden Teile des vegetativen Nervensystems sind grundlegend verschieden organisiert.

Das sympathisch-ergotrop-adrenergische System ist straff zentralistisch aufgebaut, die adrenergischen Substanzen werden wenig und langsam abgebaut, und die Ganglien liegen relativ weit vom Erfolgsorgan. Das sympathisch-adrenergische System zeigt darum starke Tendenz zur Generalisation und Irradiation.

Das parasympathisch-trophotrop-cholinergische System ist sehr dezentralisiert, föderalistisch aufgebaut, die cholinergischen Stoffe werden durch

die ubiquitäre Cholinesterase schnell abgebaut, und die Ganglien liegen nahe oder sogar im Erfolgsorgan. Das parasympathisch-trophotrop-cholinergische System neigt deshalb zu lokalen Störungen, irradiert wenig (ARTNER, HAUSER (1)).

3.2 Es ist deshalb entscheidend, wo unsere Tests angreifen sollen. Man kann z. B. aus dem Ausfall lokal angreifender Tests nicht direkt auf die allgemeine vegetative Tonuslage schließen. Aus diesem Grunde mußten wir Tests wie Dermographismus, Elektrodermatogramm, Quaddelzeit usw. von vornherein von unserem Testprogramm ausschließen. Diese Tests werden in ihrem Ausfall hauptsächlich vom parasympathisch-trophotrop-cholinergischen System beeinflußt. Es wäre schon von Interesse gewesen, etwas über die periphere cholinolytische Wirksamkeit unserer Testsubstanzen am Menschen zu erfahren, hätte indessen den Rahmen unserer klinischen Untersuchungsreihe gesprengt, denn dann hätten wir weiter untersuchen müssen, auf welchem der vielen cholinolytischen Mechanismen die Parasympathikolyse unserer Testsubstanzen beruht, um zu einem sinnvollen Ergebnis zu kommen.

Wir mußten also bestrebt sein, Tests auszusuchen, die uns die allgemeine vegetative Regulationslage bei unseren Patienten anzeigten. Wir waren uns dabei vollkommen im klaren darüber, daß wir vorwiegend etwas über den Funktionszustand des sympathisch-ergotrop-adrenergischen Systems erfahren würden. Eine geringe Reaktion bei diesen

Tests zeigt entweder eine Unfähigkeit oder Unwilligkeit zur Reaktion wie beim "echten Vagotoniker"; man mißt aber in diesem Fall nicht den Vagotonus, sondern die Fähigkeit und Willigkeit des sympathisch-ergotrop-adrenergischen Systems.

Das bedeutet also, daß eine ergotrope Reaktion auf ein adrenalinpotenzierendes Medikament anzeigt, daß die Willigkeit des sympathischen Systems gesteigert wurde. Bleibt diese Reaktion aus, so muß man annehmen, daß seine Fähigkeit dazu erschöpft ist. Letzteres kann aus zwei Gründen geschehen: entweder ist dieses System insuffizient angelegt oder es liegt eine Erschöpfung vor, d. h. nach einer, über längere Zeit anhaltenden Streßsituation sind sämtliche Sympathikusstoffe aufgebraucht.

Neben vegetativen Tests führten wir Laborkontrollen durch, die unserer Meinung nach bei jeder Neueinführung eines Medikamentes obligat sein sollten: Blutbild (Eythrozytenzahl, Hämatokrit, Hämoglobin, weißes Differentialblutbild), eine grobe Orientierung über eventuelle Stoffwechselveränderungen (Blutzuckertagesprofil), Transaminasen, alk. Phosphatase, Serumharnstoff und Elektrophorese.

Eine weitere Aufklärung über die Wirkung unserer Versuchspräparate erwarteten wir von EKG, EEG, Flimmertest, Koordinations- und Schreibtest.

3.3 Alle Tests wurden vor Behandlungsbeginn, am 1., 3., 5., 10., 20. usw. Tag durchgeführt. An den gleichen Stichtagen wurden der psychopathologische und der körperliche Befund nach der Methode des AMP-Systems registriert. Zusätzlich sollte als Bezugssystem für eventuelle differentielle Effekte, wie sie BROEREN und SCHMITT(49) bei gesunden Versuchspersonen nachweisen konnten, die Bestimmung des Metrik- und Plastikindexes dienen. Die gleiche Aufgabe können Daten der Vorgeschichte übernehmen, die ebenfalls registriert wurden.

Wie wir schon oben angeführt haben, läßt sich die exakte Erforschung der klinischen Wirksamkeit eines neuen Psychopharmakons nur in Zusammenarbeit mit anderen Kliniken und mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung ermöglichen. Unser Testprogramm soll über den eigentlichen Sinn, den wir unserer Arbeit gegeben haben, hinaus ein Vorschlag dafür sein, wie eine polygraphische Untersuchungsreihe im Rahmen der Verbundforschung in der Psychiatrie aussehen könnte. Aus diesem Grund haben wir nach dem Muster des an unserer Klinik üblichen Verfahrens zur Krankengeschichtsregistrierung Karten entworfen, in die die verschiedenen Testergebnisse eingetragen und anschließend auf Lochkarten übertragen werden können.

3.4 Beschreibung der durchgeführten Tests

3.4.1 1.) Konstitutionstypus

Zuerst schätzten wir unsere Patienten hinsichtlich ihres Körperbau-

typus ab und verschlüsselten die verschiedenen Konstitutionstypen mit je einer Zahl (s. Erklärung der Spezialkarten).

Anschließend wurden die Metrik- und Plastik-Indices nach CONRAD bestimmt, da diese Größen exakte Werte über die Konstitution geben und unbeeinflußt sind vom "klinischen Blick", der bekanntlich gar leicht von übermäßigem Fettansatz oder extremer Magersucht getrübt werden kann.

Bei der KRETSCHMERschen Typologie - die Einteilung der Menschen in Leptosome und Pykniker - spricht CONRAD von Primärvarianten des Körperbaus, welche für die Rumpf- und Extremitätenproportionen verantwortlich sind.

Als Maß für diese Primärvarianten benutzen wir den von STRÖMGREN eingeführten und von CONRAD und OTT gedeuteten Metrikindex (7, 8, 9).

Er enthält drei Maße: Körperhöhe x_a
Brustbreite x_b
Brusttiefe x_c (nach 8)

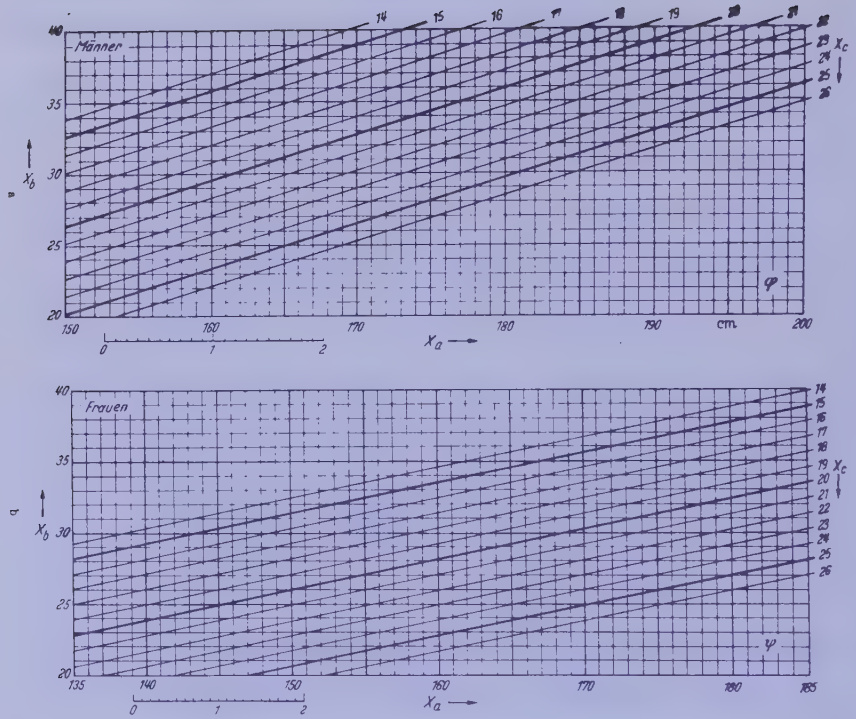
Zur Bestimmung des Metrikindexes schuf STRÖMGREN ein dreidimensionales Koordinatenkreuz, indem er die dritte Koordinate in die von den übrigen beiden Koordinaten gebildete Fläche hineinprojizierte und

den Abstand der dritten von dem Kreuzungspunkt der beiden ersten zum Index machte. In diesem Koordinatensystem ist auf der Abszisse die Körperhöhe, auf der Ordinate die Brustbreite, auf der Schrägen die Brusttiefe eingetragen.

Während die Wuchstendenzen der "Primärvarianten", also das Varieren zwischen dem pykno- und dem leptomorphen Pol im wesentlichen Proportionen charakterisieren, bezeichnet CONRAD das Varieren zwischen dem hypo- und dem hyperplastischen Pol als Wuchstendenzen der "Sekundärvarianten". Er will diese als das Erfassen von Dimensionen verstanden wissen: "je schwächer, graziler, zarter die Körperdimensionen - in gleicher Weise Rumpf, Gesicht, Hände betreffend - ausgeprägt sind, desto mehr reicht die Form an den hypoplastischen, je stärker, derber und klobiger die Dimensionen in allen Teilen sich ausprägen, desto mehr reicht sie an den hyperplastischen Pol der Variationsreihe" (8).

Die Ausbildung der Körperdimensionen zeigt sich vor allem in den Körperakren (Akren in erweitertem Sinne). Um hier wiederum einen allgemein gültigen Index zu finden, den Plastikindex nämlich, addiert CONRAD drei Körpermaße, die für die Ausbildung der "Akren" charakteristisch sind:

Akromienabstand,
Handumfang,
Unterarmumfang.


Männer
Frauen
X_a
X_b
X_c
cm
φ
ψ

BUNGART hat an gesunden Versuchspersonen einen statistischen Zusammenhang nachgewiesen zwischen Körperbautypus und der Wirkung phrenotroper Substanzen auf die Ergebnisse gewisser psychologischer Tests. Hier liegt nun die Annahme nahe, daß auch bei der psychotisch ausgelenkten Person der somatische Konstitutionstypus als Determinante des therapeutischen Erfolges wirkt.

3.4.2 2.) Körpergewicht und Körpertemperatur

Mit trophotroper Stoffwechsellage, also bei Überwiegen des parasympathisch-trophotrop-cholinergischen Systems geht Übergewicht und Hypothermie einher und umgekehrt, mit Überwiegen des "Sympathicotonus" Untergewicht und Hyperthermie. Beide Untersuchungen, die Messung des Körpergewichts und der Temperatur sind indessen nur sehr grobe Prüfungen für das Erfassen des vegetativen Pegelstandes, da sie, besonders das Körpergewicht nur sehr träge auf vegetative Reize reagieren und außerdem stark von anderen Faktoren beeinflußt werden.

Die Körpertemperatur wurde um 10 Uhr morgens im Mund gemessen, wobei darauf geachtet wurde, daß die Patienten nach dem Frühstück nichts mehr zu sich genommen und auch nicht geraucht hatten. Dasselbe gilt auch für die übrigen Tests, die am Morgen durchgeführt wurden.

3.4.3 3.) Kreislauffunktionstest

Beim Aufrichten aus horizontaler Lage in die Vertikale wird für die Auffüllung der Venen der Beine und des Splanchnicusgebietes ein Blutvolumen von bis zu 600 ml benötigt. Um diese Menge bereitstellen zu können, muß sich der Körper durch eine schnelle und differenzierte Regulation anpassen.

Durch dieses "Versacken" einer großen Blutmenge in den Venen sinkt der Blutzufluß zum Herzen ab, seine Förderleistung wird vermindert, die Pulsamplitude verringert, der arterielle Mitteldruck kann absinken. Über die Pressorezeptoren wird der Sympathicotonus reflektorisch erhöht. Die Folge ist eine Steigerung der Kraft und der Frequenz der Herzaktionen, die Gefäße, besonders die Lungenvenen, die in der Horizontalen als Blutspeicher dienen, verengen sich (REIN, SCHNEIDER (38)).

Es lag nahe, diese Belastungsprobe des Kreislaufs zu standardisieren. Sie wurde von SCHELLONG (41) zu einem dreiteiligen Test ausgearbeitet, wovon wir den ersten nur verwerteten, da nur dieser weitgehend unabhängig ist von organischen Kreislaufstörungen und somit lediglich etwas über vegetativ-nervöse Regulationen aussagt (1).

Technik des Kreislauffunktionstests:

a) im Liegen: Der Patient verharrt in bequemer Rückenlage, etwa

zehn Minuten, mindestens aber solange, bis Blutdruck und Frequenz sich nicht mehr verändern. Registriert haben wir die Frequenz, den systolischen Blutdruck und die Blutdruckamplitude.

b) im Stehen: Ohne eine überflüssige Bewegung zu machen, steht der Patient langsam auf. Sofort nach dem Aufstehen werden Frequenz und Blutdruck gemessen und wie oben registriert.

c) Nach etwa dreiminütigem Stehen legt sich der Patient wieder hin. Pulsfrequenz und Blutdruck werden solange gemessen, bis sie wieder die Ausgangswerte erreicht haben. Registriert haben wir lediglich die Zeit, die die Kreislaufregulation dazu benötigt.

3.4.4.) Puls - Atem -Quotient (HILDEBRANDT (21))

Das individuelle Verhältnis von Puls- und Atemrhythmus zeigt weitgehende Beziehungen zur Qualität der vegetativen Regulation, indem Abweichungen des Quotienten aus Puls- und Atemfrequenz mit Veränderung der vegetativen Regulationsdynamik einhergehen im Sinne vermehrter Stabilität bzw. Starre oder Labilität bzw. Auflösung.

Der Normalwert liegt bei 4 (3,8 - 4,9). Ein erhöhter Wert spricht für Labilität, ein erniedrigter Wert für Stabilität der Regulationsdynamik (FROWEIN, HILDEBRANDT). Der Puls-Atem-Quotient unterliegt in der Mehrzahl der Normalfälle gewissen tagesrhythmischen

Schwankungen. Er steigt meist während des Vormittags über 4,0 mit einem Maximum im Bereich von 9 Uhr mittlerer Ortszeit. Das bedeutet für unsere Versuche, daß wir den Normalwert von vornherein mit über 4,0 ansetzen müssen, da, wie schon mehrfach betont, die Tests der Karte 10 am Vormittag durchgeführt wurden.

Wir haben zur Errechnung des PAQ die Pulsruhefrequenz des Kreislauffunktionstests genommen und möglichst von dem Patienten unbemerkt während zwei Minuten die Atemzüge gezählt. Registriert wurde auf unserem Formblatt der ausgerechnete Puls-Atem-Quotient.

3.4.5.) Adrenalin - Histamin - Hauttest (BREITMANN (5))

Den im folgenden beschriebenen Adrenalin-Histamin-Hauttest hat KOPTAGEL (30) bei Schizophrenen vor, während und nach der Behandlung durchgeführt und kam zu folgenden Ergebnissen:

1. Bei schizophrener Erkrankung (innerhalb krisenfreier Verlaufsabschnitte) ergeben die lokalen Hautreaktionen auf Adrenalin bzw. Histamin signifikante Unterschiede, wobei die Werte der ergotropen Reaktion im Normbereich, die der trophotropen Reaktion weit unterhalb der Normgrenze liegen. Das Verhältnis der beiden vegetativen Regelpartner ist somit zu ungunsten der Histaminreaktion verschoben. Dabei wird die Frage aufgeworfen, ob hier summarisch auf eine parasympathische Regulationsschwäche geschlossen werden darf.

2. Unter Phenothiazin-Therapie bestätigt sich aber kein Befund einer Dämpfung der ergotropen Aktivität (adrenolytischer Effekt) - jedoch begleitet von einer echten Steigerung der trophotropen Aktivität (cholinergischer Effekt) bei den Kranken mit Remissionserfolg, also bei denjenigen mit guter Prognose, während bei schlechter Prognose die Aktivität des trophotropen Partners niedrig bleibt oder gegen Ende der Kur wieder auf pathologische Ausgangswerte absinkt.

Es war nicht unsere Aufgabe, diese Ergebnisse nachzuprüfen. Uns kam es nur darauf an zu sehen, ob wir bei unserem Krankengut, das nur aus endogen Depressiven bestand, für unsere Testsubstanzen eine ähnliche Aussage machen können.

Impft man die Haut einer Versuchsperson mit Adrenalin, so kommt es an der Impfstelle zu einem anämischen Fleck. Macht man das gleiche mit Histamin, so erhalten wir eine hyperämisierte Zone bzw. eine Quaddel.

BREITMANN konnte feststellen, daß die Größe von Fleck und Quaddel sich mit der vegetativen Tonuslage der Versuchsperson ändert. Injiziert man vor der Testung Adrenalin, also ein Sympathicomimeticum, so wird die Adrenalinreaktion an der Haut verstärkt, injiziert man Ergotamin, so wird sie abgeschwächt. In sinngemäß gleicher Weise fällt die Histaminreaktion nach Injektion Pilokarpin bzw. Atropin aus (5).

Man kann also die Adrenalinreaktion als sympathische oder ergotrope Lokalreaktion, die des Histamin als parasympathische oder trophotrope Lokalreaktion bezeichnen.

Technik der Hauttests:

An der linken Unterarmstreckseite wurden 1 Tropfen einer Lösung Suprarenin (Hoechst) 1 : 1000 und in einer Entfernung von 10 cm unterhalb davon 1 Tropfen einer Histaminlösung (Imido - Roche) 1 : 1000 aufgebracht. Wir haben darauf geachtet, daß immer dieselbe Hautstelle genommen wurde, da in der gleichen Headschen Zone gleichgroße Reaktionen auftreten, in verschiedenen unterschiedlich große. Damit immer die gleiche Menge Adrenalin bzw. Histamin blutungsfrei eingeimpft wurde, setzten wir eine 2 ml Rekordspritze mit einer sterilen 12 A Kanüle je Tropfen senkrecht in dessen Mitte mit ihrem Eigengewicht auf und drehten sie dreimal herum. Überstehende Flüssigkeit wurde mit Zellstoff abgesaugt, ohne damit die Einstichstelle zu berühren. Nach ca. 2 Minuten konnte man schon die entsprechenden Reaktionen erkennen. Der Umfang beider wurde nach 3, 5, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten auf einer darübergelegten durchsichtigen Folie genau abgezeichnet und über Millimeterpapier planimetriert. Die Flächenveränderungen wurden dann Zeitfunktion für jede Untersuchung, in Kurven dargestellt. Dabei wurden auf der Abszisse die mm^2, auf der Ordinate die Minuten abgetragen. Die Fläche, die dabei zwischen

Kurve, Ordinate und Abszisse entsteht, wurde wiederum genau planimetriert und der Flächenwert durch 60 dividiert. Die so erhaltene Zahl wurde registriert; sie gibt die durchschnittliche Veränderung der anämischen Zone und der Quaddel in Quadratmillimetern an.

3.4.6.) Vigorimeter

Zur Überprüfung einer Einwirkung der Testsubstanzen auf das extrapyramidalmotorische System haben wir außer den feinen Bewegungen im Handschrifttest, der später beschrieben wird, auch die grobe Kraft bei unseren Patienten getestet.

Zur Registrierung der groben Kraft müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein (FÜNFGELD (15)):

1. Quantifizierbarkeit mit Hilfe eines geeichten Systems,

2. Reproduzierbarkeit, ohne daß bei wiederholter Anwendung unangenehme Nebenerscheinungen auftreten, z. B. Schmerzen in der Hand (wie beim ovalen Dynamometer aus Stahl),

3. Anpassungsmöglichkeit an die Handgröße,

4. Einfachheit in der Handhabung.

Diese Forderungen erfüllt das "Vigorimeter" (registriertes Warenzeichen, Hersteller: Fa. Gebr. Martin, Tuttlingen).

Uns interessierte außer der Kraftentfaltung auch die Ermüdung nach mehrmaliger Prüfung. Aus diesem Grund ließen wir den entsprechenden Gummiball (immer mit der dominanten Hand) fünfmal zusammendrücken. Wir registrierten den ersten und den fünften Wert und die Differenz zwischen beiden.

3.4.7.) Blutuntersuchungen (Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozytenzahl, Differentialblutbild, Blutkörperchen, Senkungsgeschwindigkeit)

Wie schon oben angeführt, sollten bei keiner Prüfung eines neuartigen Medikamentes regelmäßige Laboruntersuchungen fehlen. Dazu gehören an erster Stelle Untersuchungen des Gesamtblutes. Neben einer direkten Beeinflussung des Blutes und der blutbildenden Systeme durch Medikamente ist es möglich, daß gerade neurotrope Substanzen, die in vegetative Regelkreise eingreifen, wie das bei unseren Prüfpharmaka der Fall ist, auch auf indirektem Weg über das Zwischenhirn Einfluß auf die Blutkörperchenverteilung und deren Neubildungsrate haben.

So ist es schon seit langem bekannt, daß es bei bestimmten Hirnleiden, Encephalitis, Parkinson, hypophysären Erkrankungen und Hirntumoren zu Polyzythämien kommt. Dagegen verursachen Epilepsie, Blutungen in die Hirnventrikel, Psychosen und chirurgische Eingriffe in das Zentralnervensystem eine deutliche Leukozytose (KOMIYA (29)).

Durch Tierexperimente konnte weiterhin festgestellt werden, daß sich ein, wenn nicht sogar das Blutkörperchenregulationszentrum im Zwischenhirn befindet, wo ja auch unsere Pharmaka angreifen (23, 24, 48).

HOFF (23) kommt bei seinen Studien über die vegetative Regulation und die Neuralpathologie zu dem Ergebnis, daß das Blutbild, ähnlich wie Körpertemperatur und Blutzucker, von einem sehr feinen nervös-humoralen Steuerungssystem reguliert wird, daß Abhängigkeiten vom vegetativen Nervensystem, vom Vagus und vom Sympathikus und übergeordnete Regulationen vom Zwischenhirn aus nachweisbar sind.

Die Veränderungen des Blutbildes stellen indessen niemals ein isoliertes Phänomen dar, sondern sie sind immer begleitet von zahlreichen anderen vegetativen Regulationen. HOFF (23) fand, daß es bei jeder "Streß"-Situation, wie es fieberhafte Erkrankungen, Verletzungen, Operationen usw. darstellen, zu einer schon von EHRLICH aufgezeigten gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukozyten kommt, welche darin besteht, daß z. B. auf der Höhe des Fiebers eine Leukozytose mit Neutrophilie und Abfall der Lymphozyten und der eosinophilen Zellen eintritt, auf welche nach dem Fieberabfall ein Abfall der Leukozyten und ein Anstieg der Lymphozyten und der eosinophilen Zellen folgt. HOFF untersuchte diese Phänomene weiter und kam zu seinem Schema der vegetativen Gesamtumschaltung - er wollte sie als einen Abwehrvorgang verstanden wissen - , die er in zwei Phasen einteilte, eine erste

ergotrope und eine zweite trophotrope.

Da eine mögliche Veränderung der Erythrozytenzahl nur dann sinnvoll beurteilt werden kann, wenn Hämatokrit und Hämoglobingehalt bekannt sind, haben wir auch diese Untersuchungen in unser Programm mit aufgenommen. Interessante Ergebnisse erhofften wir auch durch die fortlaufende Beobachtung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) nach WESTERGREN zu erhalten. Daß die BKS eine sehr unspezifische Reaktion ist, brauchte uns dabei nicht zu stören, denn wir konnten dadurch Hinweise erhalten einerseits auf eventuelle interkurrente Erscheinungen, auf der anderen Seite ist diese Untersuchung ein Indikator für Veränderungen der Serumeiweißkörper bzw. ihre Relativmengen, die, wie wir oben gesehen haben, von dem vegetativen Nervensystem beeinflußt werden.

Um die Eiweißveränderungen unter dem Einfluß von vegetativ aktiven Pharmaka noch exakter beobachten zu können, wurdem im gleichen Rhythmus wie alle anderen Untersuchungen die Gesamteiweißmenge und die Relativmengen elektrophoretisch bestimmt.

3.4. 8.) Blutzuckertagesprofil

Die allgemeine Erkenntnis der Physiologie, daß die Glykogenolyse eine Funktion des Sympathikus, die Glykogenese eine solche des Parasympa-

thikus sei, ist auch für die beiden Komponenten des Inselsystems nachgewiesen (FEYRTER (12); LEIPERT (33)). Die Ausschaltung des Bauchsympathikus hat nach einigen Wochen eine signifikante Abnahme der A-Zellen in bezug auf die prozentuale Zusammensetzung der Inseln zur Folge, während umgekehrt der Ausfall des Parasympathikus zu einer Verminderung der B-Zellen führt (FERNER) (11).

Weitere Hinweise für eine maßgebliche Beteiligung der vegetativen System bei der Blutzuckerregulation konnten MEYTHALER und KÜHNLEIN (34) erbringen. Sie stellten fest, daß jeder Blutzuckerabfall, ganz gleich von welcher Höhe aus die Senkung der Glykämiewerte erfolgt, einen Reiz auf das sympathiko-chromaffine System mit dem Erfolg einer Adrenalinausschüttung ausübt.

Umgekehrt kann auch die Reaktion primär vom sympathiko-adrenergen System ausgehen, wie es der CLAUDE BERNARDsche Zuckerstich beweist.

Ein weiterer Beweis für die sympathiko-adrenale Regulation des Zuckerstoffwechsels ist die "primäre Insulinhyperglykämie": nach einer Insulingabe bei gesunden Versuchspersonen ist eine erhebliche Zunahme des Adrenalingehaltes im Blut nachzuweisen, das heißt eine katabole Einstellung des Stoffwechsels mit Blutzuckererhöhung. Dieser Mechanismus kann interessanterweise durch Sympathikolytika und Stammhirnnarkotika unterdrückt werden. Für eine zentrale vegetative Steuerung dieses

Reflexes spricht die Tatsache, daß viele Autoren, die bei ROHKRÄMER (40) zitiert sind, sowohl experimentell als auch klinisch Hypoglykämien nach Schädigung gewisser hypothalamischer Bereiche fanden. Im Tierversuch kann man eine Hypoglykämie erreichen, wenn man den Nucleus paraventrikularis zerstört. Wir haben hier also eine Analogie zum BERNARDschen Zuckerstich.

ROHKRÄMER (40) konnte sogar einen paradoxen Blutzuckerabfall nach Adrenalininjektion bei einem hirnverletzten Patienten beobachten.

Zur primären Hypoglykämie nach Insulin durch Adrenalinausschüttung muß also eine intakte neurale diencephale Steuerung vorausgesetzt werden.

Von RIGOTTI (39) bekommen wir Hinweise für das gleichzeitige Vorliegen von Störungen im Zuckerstoffwechsel und Psychosen als Ausdruck desselben krankhaften Prozesses, der die psychischen wie die vegetativen Funktionen gleichzeitig stört.

Im Hinblick auf unser großes Testprogramm haben wir uns mit Verlaufsuntersuchungen von Blutzuckertagesprofilen begnügt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen mußten wiederum in lochkartengerechte Form gebracht werden, wie sie den Untersuchungskartenbeschreibungen entnommen werden können.

Wenn unsere Ausgangsergebnisse zum großen Teil schon in prädiabetischen Höhen liegen, gemessen an Normalwerten für "wahre Glukose", so möchten wir darauf hinweisen, daß Blutzuckeruntersuchungen an der hiesigen Klinik mittels Autoanalyser durchgeführt werden, der nicht mit enzymatischen, sondern mit Reduktionsmethoden arbeitet.

3.4. 9.) Leber- und Nierentests (SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Serumharnstoff, Urinuntersuchungen)

Die Leber hat als zentrales Stoffwechselorgan unter anderem die Aufgabe, dem Körper zugeführte Substanzen ab- oder umzubauen. Wird sie mit diesen an sie gestellten Anforderungen nicht fertig, so wird sie geschädigt. Aus diesem Grunde sollte man ihr während der Behandlung mit neuen Pharmaka größte Aufmerksamkeit schenken, besonders, wenn schon im Tierversuch Hinweise dafür gegeben sind, daß eine Substanz bei einem damit chronisch intoxikierten Tier Leberveränderungen hervorruft:

Hunde, die über längere Zeit mit hohen Dosen von Substanz C behandelt wurden, zeigten einen signifikanten Transaminasenanstieg, zum Teil Leberzellverfettung und Endothelzellproliferation. Professor GOEBEL, der die histopathologischen Untersuchungen durchführte, ist der Ansicht, daß die Leberzellverfettung nicht unbedingt als bedeutungsvolle toxische Reaktion aufzufassen ist und auf keinen Fall eine

irreversible Zellschädigung darstellt. Die Endothelzellproliferationen seien indessen in Verbindung mit der festgestellten Transaminasenerhöhung als eine substanzbedingte toxische Reaktion aufzufassen. Von den übrigen von uns getesteten Pharmaka standen uns keine entsprechenden tierexperimentelle Ergebnisse zur Verfügung. Diese Tatsachen waren für uns Grund genug, die Transaminasen und das Gesamtbilirubin fortlaufend zu untersuchen. Außerdem testeten wir die alkalische Phosphatase, die ebenfalls, wenn auch nur indirekte Schlüsse auf die Ausscheidungsfunktion der Leber zuläßt. Die Ergebnisse erhielten wir in internationalen Einheiten (mU/ml), die wir ohne Verschlüsselung auf unsere Lochkarten übertragen konnten.

Um eine eventuelle nierentoxische Wirkung ausschließen zu können, wurden in unserem Testrhythmus der Urin auf spezifisches Gewicht, Eiweiß, Zucker und Sediment, außerdem der Serumharnstoff untersucht. Die Urinuntersuchungen dienten nur zur Kontrolle und wurden nicht in unseren Untersuchungskarten aufgenommen. Die Harnstoffwerte konnten unverschlüsselt in mg % verlocht werden.

3.4.10.) EKG-Befunde

Um die Wirkung von Medikamenten am Herzen zu studieren, die keinen direkten Einfluß auf den Herzmuskel haben, muß man die einzelnen Komponenten der Reizbildung und Erregungsausbreitung beobachten, denen die

zeitlich aufeinanderfolgenden Abschnitte des EKG zugeordnet sind.

Will man vegetative Effekte im EKG darstellen, so muß man berücksichtigen, daß die "primären" Tropien von Sympathikus und Parasympathikus auch noch "sekundäre" Erscheinungen hervorrufen: bei Überforderung des Herzens infolge unökonomischer Arbeitsweise auf lang andauernden Sympathikusreiz kommt es zu Ischämiebildern vom Typ der Innenschichtveränderung (T in II und III flach oder präterminal negativ: Ermüdungsform nach HOLZMANN), bisweilen finden wir jedoch auffällig hohe T-Wellen (KLEINSCHMIDT) (28) (BAUM) (2).

Als Reaktion auf einen lange anhaltenden Sympathikusreiz kommt es physiologischerweise zu einer vagotonen Einstellung im Sinne eines Heilvorganges der Innenschichtanämie (UMBACH (und SCHEFFEL (47); POLZIEN (37)). Diese Einstellung ist imstande, die Arbeitsweise des Herzens ökonomischer zu gestalten und führt vor allem zu einer Verlängerung der Diastole. Wir bekommen jetzt ein Bild, wie wir es von der Digitaliswirkung her kennen (HOCHREIN) (22). Weitaus häufiger jedoch finden wir eine ST-Strecke, die über der isoelektrischen verläuft und ein sehr hohes T, vor allem dann, wenn der vagotone Reiz nicht als reparative Antwort auf einen Sympathikusreiz aufzufassen ist, wie es z. B. bei Sportlern vorkommt.

Man sieht also, daß diese vegetativen Zeichen im EKG, die wir "sekun-

däre" nennen wollen, und die sich vor allem in der Phase der Erregungsrückbildung ausprägen, nicht direkt von der vegetativen Tonuslage abhängen. Aus diesem Grunde sind aus der Betrachtung der ST-Strecke und der T-Welle keine sicheren Rückschlüsse auf die jeweilige Tonuslage erlaubt.

Wir müssen uns also bei der Betrachtung der vegetativen Wirkung von Medikamenten auf das Herz mit den direkten Tropien von Sympathikus und Vagus begnügen, soweit diese ihren Ausdruck im EKG finden.

Mit der ausschließlichen Betrachtung der direkten Wirkungen von Sympathikus und Vagus haben wir gleichzeitig ein einfaches Mittel in der Hand, unsere Ergebnisse lochkartengerecht zu erhalten, denn wir können diese Wirkungen durch Messen feststellen und bekommen so einfache Zahlen, in denen sich ein vegetativer Effekt widerspiegelt.

Der Grad einer Chronotropie zeigt sich in der Schlagfrequenz. Diese haben wir in absoluten Zahlen verlocht, ebenso die direkt von der Frequenz abhängigen einzelnen Abschnitte des EKG, RR- und QRS - Dauer. Die Dromotropie und die Bathmotropie, der Einfluß auf die Erregungsleitungsgeschwindigkeit und die Reizbarkeit der Herzmuskelfasern also, finden ihren Ausdruck in der PQ - und QT - Dauer. Die QT - Dauer ist in gewissen Grenzen zwar auch frequenz-

abhängig. Jedoch wissen wir, daß bei bestimmten Krankheiten, wie groben Stoffwechselstörungen, Herzinfarkt, beim HEGGLINschen Syndrom eine Verlängerung der QT-Dauer über den frequenzentsprechenden Normwert hinaus finden können (HEINECKER) (19). Bei überwiegender Sympathicotonie ist die relative QT-Dauer oft verkürzt.

War in unseren EKG-Ableitungen der QT-Zeit frequenzgerecht, so bekam dieser Sachverhalt auf unseren Lochkarten die Zahl 0, war sie verkürzt, die Zahl 1, war sie verlängert, die Zahl 2.

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die vegetative Tonuslage ist die Höhe der P-Welle: unter Sympathikuseinfluß wird sie höher, unter dem des Parasympathikus niedriger. Wir haben nicht die absolute Höhe von P gemessen, sondern diese verglichen mit der aus Ableitungen vom vorhergehenden Testtag und vom Tag vor der Erstmedikation. Bei gleicher Höhe setzten wir die Zahl 0 ein, war P höher, die Zahl 1, war es niedriger, die Zahl 2.

3.4. 11.) EEG-Befunde

Die Elektroencephalographie ist eine funktionale Methode, mittels derer in Gang befindliche krankhafte Prozesse erfaßt werden können, sei es durch Aussendung abnormer Potentiale, sei es durch eine

herdförmige Abschirmung des normalen EEG, wie z. B. bei epiduralen Blutungen. Dagegen sind hirnatrophisierende Zustände nach Abschluß des ihnen vorauslaufenden Prozesses meist nicht mehr zu erfassen. Elektrisch stumme cerebrale Defekte können jedoch durch cerebrale Funktionsänderungen manifest werden. Auf dieser Tatsache beruhen die verschiedenen Provokationsmethoden (Hyperventilation, Pharmaka etc.).

Bei den endogenen Psychosen werden deutliche Abänderungen des Hirnstrombildes vermißt (KUGLER) (32). Ob man sich EEG-Veränderungen während der Therapie endogener Psychosen mit Elektro- und Insulinschock (FRIEDEL) (13) als Analogon zu Aktivierungen elektrisch stummer cerebraler Defekte vorzustellen hat, mag dahingestellt sein. Man muß aber feststellen, daß systematische EEG-Verlaufsuntersuchungen bei endogenen Psychosen unter Pharmakotherapie eine Reihe regelhafter Veränderungen des EEG aufgedeckt haben. Die Art dieser Veränderungen hängt prinzipiell von zwei verschiedenen Faktoren ab:

1. von der cerebralen Konstitution des Patienten,
2. von der Art des Medikamentes.

Zum Punkt 1 haben HELMCHEN und KÜNKEL (20) grundlegende Forschungen betrieben.

Der zweite Faktor - die Art des Medikamentes -, der einen Einfluß auf die von uns betrachteten Veränderungen hat, beeinflußt vor allem die Frequenz und die Amplitude. Eine Frequenzverlangsamung, die mit einer Amplitudenerhöhung einhergeht, wird als "Synchronisation" bezeichnet, eine Frequenzerhöhung mit Amplitudenverminderung als "Desynchronisation". Zwei verschiedene Medikamentengruppen können diese Veränderungen hervorrufen:

Zu den desynchronisierenden Substanzen zählen die meisten adrenergisch und cholinergisch wirkenden Medikamente, zu den synchronisierenden die meisten Sedativa, Hypnotika, Narkotika und Neuroleptika (BAYREUTHER und RADTKE) (3).

FRIEDEL (13) stellte an gesunden Versuchspersonen eine Stabilisierung des alpha-Rhythmus unter Phenothiazinen fest: zur alpha-Blockierung sind stärkere Sinnesreize notwendig. Er fand unter Phenothiazineinfluß das typische Bild einer Synchronisation und nahm an, daß diese Tatsache, zusammen mit dem Auftreten hochfrontaler 7/s Wellen, die auch in ganz oberflächlichen Schlafstadien vorkommen, mit regenerativen, die Erregbarkeit wiederherstellenden Vorgängen in Zusammenhang steht.

FRIEDEL (13) sah bei erregten Psychosen eine Desynchronisation, eine Ablenkung des zentralnervösen Tonus nach der Wachseite (nach BERGER),

die so festgefahren war, daß sie nur schwer aufgehoben werden konnte (Zustand ergotroper Starre). Unter neuroleptischer Behandlung wurde hier aus dem aktiven EEG ein passives, aus der Desynchronisation ein synchrones EEG.

Bei der Hyperventilation werden beim Gesunden die Amplituden der alpha-Wellen höher, besonders ausgeprägt frontal. Je nach Länge der Mehratmung treten zunächst frontal und hochfrontal, später auch parietal abnorm träge Potentialschwankungen aus dem Thetabereich auf. Beim psychotischen Patienten dagegen bleiben diese Veränderungen des EEG bei der Hyperventilation aus, oder sie sind nur angedeutet, was man nach HELMCHEN und KÜNKEL (20) als Zeichen für ein gesenktes cerebrales Integrationsniveau werten kann.

Unsere Aufgabe bestand darin, sowohl den medikamentengebundenen Effekt im EEG, als auch die Veränderungen, die von der Konstitution der Patienten abhängig waren, zu beobachten. Aus diesem Grunde registrierten wir zuerst die Synchronisationsfähigkeit der Medikamente durch die Ausmessung von Frequenz und Amplitude. Schon hier ergaben sich Schwierigkeiten, die Auswertung einem lochkartengerechten System anzupassen, denn die normale klinische EEG-Auswertung ist eine deskriptive, wohingegen wir auf eine rein messende angewiesen waren. Frequenzschwankungen bis zu einer Welle pro Sekunde sind als normal anzusehen, folglich mußten uns geringe medikamentengebundene

Schwankungen entgehen. Wir hielten aus diesen Gründen ein Auswertungsschema für die Frequenz, wie wir es in unserer Testkartenbeschreibung angegeben haben, für das sinnvollste.

Wenn der Kliniker etwas über die Amplitude aussagen will, so spricht er von normaler, niedriger oder hochgespannter Amplitude; dabei hat eine normale einen Ausschlag von etwa 50 Mikrovolt, eine niedrige einen solchen von weniger als 20, eine hochgespannte eine von überwiegend über 75 Mikrovolt. Zur groben Orientierung ist diese Einteilung sinnvoll, und wir haben sie auch übernommen und die einzelnen Amplitudenhöhen mit den Zahlen 1 bis 3 gekennzeichnet. Da uns das aber nicht genügte, haben wir Vergleiche der Amplituden aus den verschiedenen Ableitungen vor und während der Behandlung angestellt. So wurden alle Ableitungen mit der, die vor der Behandlung - an unserem Tag 0 also - und mit der, die am vorausgehenden Testtag angefertigt wurde, verglichen. Ergab sich kein Unterschied zum Vorbefund, so wurde dieser Sachverhalt mit 0 gekennzeichnet, war die Amplitude höher, mit 1, war sie niedriger, mit 2. Die mehr konstitutionell bedingten Abweichungen von einem normalen Hirnstrombild faßten wir unter dem Oberbegriff "Veränderungen" zusammen. Dabei unterschieden wir Allgemeinveränderungen und lokalisierte Veränderungen. Allgemeinveränderungen (AV) werden nach JUNG (zit. nach 13) folgendermaßen eingeteilt: Leichte AV zeigen im Grundrhythmus unregelmäßige

alpha-Frequenz und theta-Einstreuung; bei mittlerer AV wird der Grundrhythmus diskontinuierlich, theta herrscht in Gruppen vor und delta tritt vereinzelt auf; schwere AV zeigen hohen monophasischen theta-Rhythmus mit eingestreuten delta-Wellen. Allgemeinveränderungen sind stets beidseitig diffus verteilt. JUNG bezieht also eine Allgemeinveränderung lediglich auf Abweichungen vom normalen Frequenzspektrum. Für unsere Arbeit verstehen wir darunter jede Abweichung vom normalen EEG und stimmen mit JUNG lediglich darin überein, daß sie beidseitig diffus verteilt sein müssen.

Wir betrachten dabei:

1. die Regelmäßigkeit,
2. den Lidschlußeffekt,
3. pathologische Asymmetrien,
4. diffuse spezifische Graphoelemente.

Unter der Regelmäßigkeit des EEG verstehen wir, daß ein stabiler oder normaler Grundrhythmus besteht, wobei die Frequenz nicht mehr als 1/s schwankt, daß eine deutliche Amplitudenabnahme von occipital nach frontal festzustellen ist, und daß lediglich bitemporal niedrige Theta-Wellen eingestreut sind. Ist einer dieser drei Punkte nicht erfüllt, so ist das EEG leicht unregelmäßig, sind zwei nicht erfüllt, so ist es unregelmäßig, ist keiner der drei Punkte regelhaft, so muß man

das EEG als dysrhythmisch bezeichnen.

Wie oben schon angeführt, zerfällt der alpha-Rhythmus beim Augenöffnen, beim Schließen der Augen tritt er wieder auf. Bleibt diese Reaktion aus, so kann man das als pathologisch werten. Wir unterscheiden also einen positiven und einen negativen Lidschlußeffekt. Unter pathologischen Asymmetrien verstehen wir vor allem Amplitudenunterschiede über den beiden Hemisphären, die mehr als 20 % betragen.

Unsere Einteilung der spezifischen Graphoelemente haben wir schon bei der Testbogenbeschreibung gegeben.

Je nach dem Grad der Abweichung vom normalen EEG, der durch die vier oben genannten Punkte gegeben ist, sprechen wir von leichten, mittleren und schweren Allgemeinveränderungen.

Als Provokationsmethode haben wir die Hyperventilation benutzt. Die Patienten mußten drei Minuten vertieft atmen. Das EEG wurde nur während der letzten beiden Minuten registriert. Bei der Auswertung des Hyperventilations-EEG haben wir jede Amplitudenerhöhung gegenüber dem Ruhe-EEG als Aktivierung bezeichnet. Trat keine Aktivierung auf, so wurde diese Tatsache mit 0 bezeichnet, eine Aktivierung ohne Verlangsamung mit 1, eine solche mit Verlangsamung mit 2, traten Graphoelemente auf, mit 3.

Wir schrieben unsere Ableitungen auf einem Zwölfkanalgerät der Firma Schwarzer, das für das Freiburger Ableiteschema vorprogrammiert war.

3.4. 12.) Flimmern

Reizt man das menschliche Auge durch niederfrequente rhythmische Lichtimpulse, so wird dies als eine Folge von Lichtblitzen wahrgenommen. Wir die Frequenz dieser Lichtimpulse erhöht, sieht man ein Flimmern, das alle Stadien vom groben Flackern bis zum feinen Zittern des Lichtes durchläuft. Bei weiterer Frequenzerhöhung imponieren die schnell aufeinander folgenden Lichtblitze als eine ruhige Lichtquelle. Die Frequenz, bei der das Zittern des Lichtes gerade nicht mehr wahrgenommen wird, bezeichnet man als Flimmerverschmelzungsfrequenz (FVF).

Geht man umgekehrt vor und senkt die Frequenz von Lichtblitzen, die als kontinuierliches Licht wahrgenommen wird, so wird ein Punkt erreicht, an dem gerade ein Flimmern entsteht. Dieser Punkt wird als Flimmergrenze (FG) bezeichnet.

Flimmerverschmelzungsfrequenz und Flimmergrenze sind, wie SCHMIDTKE (42) nachgewiesen hat, unter konstanten Bedingungen ein charakteristisches Zeichen eines Individuums, wie z. B. Körperbautypus und Lebensalter, ja sie stehen sogar mit den beiden letztgenannten Größen in enger Beziehung: das mittlere Niveau der FVF und der FG nimmt vom pyknischen Pol über den Athletiker zum leptosomen Pol zu und mit steigendem Lebensalter ab. Dem entgegen stehen die Untersuchungen von BUNGART (7), der bei seinen Untersuchungen die Körperbautypen nach CONRAD bestimmte. Er

konnte keinen Zusammenhang zwischen FVF, FG und Metrikindex finden, wohl aber eine Steigerung von FVF und FG bei Versuchspersonen, die zum hyperplastischen Pol hintendierten. Flimmerverschmelzungsfrequenz und Flimmergrenze sind nicht nur von individuellen Größen abhängig, sondern auch von der Art der Versuchsanordnung. Sie sind umso höher,

je kürzer die Wellenlänge des dargebotenen Lichtes ist,

je besser das Auge bei geringer Lichtintensität dunkeladaptiert ist (SCHMIDTKE) (42),

je größer das belichtete Retinagebiet ist (HACKER),

je höher die Ausgangsfrequenz ist,

je schneller die Flimmerfrequenz pro Zeiteinheit gesteigert wird (SIMONSON und BROZEK) (46).

Da wir Ergebnisse im Verlauf einer Behandlung miteinander vergleichen wollten, konnten wir die Schwierigkeiten, die aus den oben genannten Tatsachen entstehen, allein dadurch umgehen, daß wir alle Versuchsbedingungen konstant hielten. Die Konstanz der physikalischen Größen wird von unserem Flimmergerät (Bettendorf, Brüssel) gewährleistet, die Konstanz der übrigen Werte durch unsere Versuchsanordnung. Bei einer Ausgangsfrequenz von 20 Hz erging an die Patienten folgende Anweisung: "Gehen Sie bitte mit dem Gesicht so nahe an den Kasten heran, daß Sie dessen obere Begrenzung gerade mit der Stirn berühren (Konstanterhaltung des Sehwinkels und damit der Größe des belichteten Retinagebietes). Jetzt

sehen Sie einen flackernden Lichtpunkt, der immer schneller flimmert und zittert, bis Sie den Eindruck haben, daß er stillsteht; dann müssen Sie 'jetzt' sagen." (Es wurde darauf geachtet, daß der Versuchsleiter die Frequenz immer mit der gleichen Geschwindigkeit steigerte.) Danach wurde das Licht ausgeschaltet und nach 10 Sekunden wieder eingeschaltet. Während dieser Zeit durfte der Patient sein Gesicht nicht vom Lichtschacht wegnehmen. Nach Wiedereinschalten des Lichtes wurde das Urteil revidiert und eine höhere FVF festgestellt. Anschließend wurde die Flimmerfrequenz um weitere drei Hz erhöht und dann langsam wieder gesenkt; dabei wurde der Patient gebeten, wieder "jetzt" zu sagen, wenn es flimmere.

Nachdem wir alle äußeren Determinanten, die unsere Testgrößen beeinflussen könnten, durch Konstanterhaltung ausgeschaltet haben, erhebt sich die Frage: Was sagen FVF und FG aus, von welchen Faktoren werden sie noch beeinflußt?

Da bei diesem Test das Auge die Rolle des Rezeptororgans spielt, nahm man lange Zeit an, daß die untersuchten Werte hauptsächlich durch die Ermüdung des Auges bestimmt würden. Schon SCHMIDTKE (42) konnte nachweisen, daß nach der Belastung nur einen Auges die FVF auch des anderen signifikant gesenkt wurde. Durch weitere Untersuchungen konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß die zentralnervöse Reaktionslage des optischen Cortex verantwortlich ist für die Höhe der getesteten Werte.

Diese ist abhängig von dem Grad der psychischen Ermüdung (HACKER) (18). Eine harte körperliche Arbeit ohne geistige und psychische Beanspruchung senkt die Werte nicht, ja sie kann sie sogar steigern, wie SCHMIDTKE und auch KÖTTER und SCHRADER (31) nachweisen konnten, indem sie FVF und FG bei Schulkindern vor und nach einem wettkampfmäßig ausgetragenen Kurzstreckenlauf maßen. Dagegen senkt eine geistige Anstrengung ohne jede körperliche Tätigkeit (Kopfrechnen in einem abgedunkelten Raum) beide Werte signifikant (SCHMIDTKE) (42).

Neben einer stark beanspruchenden geistigen Tätigkeit können auch Pharmaka die Testgrößen beim Flimmern verändern: Coffein kann sie anheben, Barbitursäurederivate können sie senken; weitere Einflüsse von Pharmaka auf die FVF haben BUNGART (7) und ILLIES (25) nachgewiesen, letzterer zeigte, daß bei psychotisch Kranken eine Anhebung der Werte mit der Genesung einherging.

PLOOG (35, 36) stellte fest, daß durch die Messung der FG und der FVF Veränderungen der zentralnervösen Erregungslage bei Depressiven unter Elektroschockbehandlung verfolgt werden können. Die Meßwerte schwanken vor der Behandlung in pathologischen Größenordnungen, um sich während der Behandlung über verschieden große Schwankungen in den Normbereich einzuordnen.

3.4.13.) Perlen einfädeln

Zur Überprüfung der Fingergeschicklichkeit und der extrapyramidal-motorischen Koordination wurde das Perlenauffädelverfahren verwandt. Die Patienten mußten, so schnell wie es ihnen möglich war, eine senkrecht stehende Stricknadel mit Perlen vollstecken. Die leicht zitternde Nadel durfte dabei nicht festgehalten werden, die Perlen mußten frei hinuntergleiten. Da vermutet werden kann, daß die Fingergeschicklichkeit beider Hände untereinander verschieden ist, mußte die Aufgabe erst mit der rechten, dann mit der linken Hand ausgeführt werden. Registriert wurde die Zeit, die benötigt wurde, um die Stricknadel restlos aufzufüllen.

Die bei dem Perlenauffädeln beteiligten Fähigkeiten sind in mehreren Faktorenanalysen aufgeklärt worden (JANKE) (26). Zwei Momente sind dabei entscheidend:

1. die Fingergeschicklichkeit, i. e. das genaue Zusammenspiel der Fingerbewegungen. Unter normalen Verhältnissen ist sie ein recht konstantes Persönlichkeitsmerkmal, kann aber unter psychischer Belastung oder Pharmakaeinfluß durch verstärkten Handtremor stark verändert werden;

2. die Bewegungsschnelligkeit. Sie ist abhängig von der Willigkeit der untersuchten Person und von deren zentralnervösen Erregungslage,

da die Perlenauffädeltätigkeit ständig neuer, auf Schnelligkeit abzielender Impulse bedarf (JANKE) (26).

Daraus geht hervor, daß sowohl Tranquilizer durch Minderung des Handtremors als auch Stimulantien durch Geschwindigkeitssteigerung eine Leistungssteigerung bewirken können. Doch auch eine Leistungsminderung ist vorstellbar, da Tranquilizer neben der Verringerung des Handtremors auch eine Minderung des Antriebs und der Geschwindigkeit bewirken können, Stimulantien eine Steigerung des Handtremors.

Bei unseren Prüfpharmaka, die im Tierversuch durchweg eine Verringerung der Spontanmotilität und eine Steigerung der Erregbarkeit verursachten, wäre demnach also als Eigenwirkung der Medikamente eine Leistungsminderung beim Perlenauffädeln zu erwarten. Offen bleibt dabei noch die Frage, wie sich eine Besserung der Psychose darauf auswirkt, die ja zu einer Steigerung der Willigkeit führt.

3.4. 14.) Schreibtest

Wie entscheidend es ist, bei Verlaufsuntersuchungen die Testbedingungen konstant zu halten, will man exakte vergleichbare Ergebnisse erhalten, wurde schon bei der Beschreibung der übrigen Tests mehrfach betont. Umso mehr gewinnt diese Tatsache an Bedeutung bei einem Test, in dem der Patient nicht getestet wird, sondern sich quasi selbst testet. HAASE

(16, 17), der die entscheidende Bedeutung der feinen extrapyramidal-motorischen Wirkung von Neuroleptika als erster erkannt hat, gibt aus diesem Grund genaue Anweisungen zur Methodik des Handschrifttests:

1. Die Handschriftproben müssen immer den gleichen Text enthalten und unter gleichen Bedingungen geschrieben werden.

2. Die Schreibbedingungen sind: gleiche Art und Größe des Papiers, der gleiche Kugelschreiber, der das Schreiben ohne Unterbrechung ermöglicht, eine gleiche Schreibunterlage und genügend Raum auf dem gleichen Schreibtisch.

3. Der Patient soll möglichst über eine normale Schreibfähigkeit verfügen. In Zweifelsfällen kann eine weitgehende Schreibungewandtheit, d. h. der Patient kann einen vierzeiligen Vers nicht innerhalb von 4 Minuten dreimal abschreiben, eine Auswertung der Schriftproben unmöglich machen.

Ad 1.: HAASE (16, 17) verwendete für seine Schreibtests folgenden Vierzeiler:

Üb immer Treu und Redlichkeit
bis an Dein kühles Grab
und weiche keinen Fingerbreit
von Gottes Wegen ab.

Für die Untersuchung an psychotischen Patienten erschien uns dieser

mahnende Vierzeiler denn doch nicht unbedingt geeignet. Aus diesem Grund benutzten wir zur Freude unserer Patienten den Vierzeiler aus dem allgemein und besonders im Saarland bekannten Karnevalsschlager:

Mein Hut der hat drei Ecken
drei Ecken hat mein Hut
und wenn er die nicht hätte
dann wärs auch nicht mein Hut.

Ad 2.: Der Text wurde auf den Kopf eines DIN A 4 - Bogens aufgedruckt; für jeden Test wurde den Patienten ein neuer Bogen gegeben. Auch die übrigen unter dem Punkt 2 genannten Bedingungen wurden konstant gehalten.

Ad 3.: Wir hatten keine Patienten, die nicht über eine normale Schreibfähigkeit verfügten.

Auch für die Auswertung nach Schweregraden für die extrapyramidalen Symptome gibt HAASE (16) genaue Anweisungen:

Leicht: Symptome von Steifheit. Ein wenig engere und kleinere Schrift, manchmal nur durch Übereinanderlegen der Blätter wahrzunehmen. In einigen Fällen leichte Verringerung der Rechtsschrägheit oder Rechtsläufigkeit. Manchmal Zeichen von Tremor.

Mittel: Die gleichen Symptome, wie oben beschrieben, gelten in dieser Kategorie, nur sind sie ausgeprägter, z. B. wenn die Handschrift so eng wird, daß eine Zeile nur noch 2/3 bis 3/4 so lang ist wie vor der Behandlung, oder daß sie so viel kleiner ist, daß man es sehen kann, ohne die Blätter mit den Schriftproben übereinanderzulegen.

Schwer: Hier treffen wieder dieselben Symptome wie oben zu, nur sind sie noch ausgeprägter. Zum Beispiel sind die Zeilen 1/2 bis 2/3 so lang wie vor der Behandlung und die einzelnen Buchstaben entsprechend kürzer. Manchmal ist die Handschrift so versteift, daß sie verzerrt und unleserlich ist. In manchen Fällen kann der Patient nicht mehr als 2 bis 3 Zeilen schreiben, weil sein Arm oder seine Hand sich so versteift hatten, daß er nur noch eine zittrige Linie ziehen kann.

Diese eher beschreibende Beurteilung der Schriftveränderung konnte uns nicht genügen, da HAASE sie zur Erkennung der Medikamentenwirkung am einzelnen Patienten benutzte, wir aber die Wirkung verschiedener Medikamente am Kollektiv untersuchten und außerdem, wie schon mehrfach betont, die Ergebnisse auf Lochkarten übertrugen. Ein weiterer Grund dafür, daß wir obiges Bewertungsschema nicht kritiklos benutzen konnten, ist die Tatsache, daß manchmal unter Medikamenteneinfluß die Schrift nicht enger wurde, sondern sich im Gegenteil großzügiger ent-

wickelte. Dennoch war es uns als Grundlage für unsere Bewertung sehr wertvoll.

Erst betrachteten wir die Zeilenlänge und die Buchstabenhöhe, und zwar in derselben Weise wie die Höhe von P im EKG oder die Amplitudenveränderung im EEG: Wir verglichen alle Schriftproben mit der, die vor der Behandlung angefertigt wurde und dann jede mit der vom vorangehenden Untersuchungstag. Diese Methode hat den Vorteil, daß man sowohl die absolute extrapyramidalmotorische Medikamentenwirkung, als auch die graduelle während der Behandlung eruieren kann. Blieb die Zeile gleich lang, so wurde dieser Sachverhalt mit 0 gekennzeichnet, wurde sie länger, mit 1, wurde sie kürzer, mit 2. Sinngemäß wurden die Veränderungen der Buchstabenhöhe bewertet. Diese rein messende Bewertung genügte uns auch noch nicht, folglich mußten wir auch noch Veränderungen des Schriftbildes lochkartengerecht verschlüsseln. Hatten wir den Eindruck eines normalen Schriftbildes, bezeichneten wir dies wiederum mit 0, entwickelte es sich großzügig, mit 1, war es gehemmt, mit 2, eine stark zittrige Schrift mit 3. War die Versteifung so stark, daß der Patient den Vierzeiler nicht ganz schreiben konnte, sondern nach einer, zwei oder drei Zeilen aufhörte, bezeichneten wir diesen Sachverhalt mit 4, war er gänzlich unfähig geworden zu schreiben, mit 5.

HAASE sieht in der feinen extrapyramidalmotorischen Wirkung von

Neuroleptika keine unerwünschte Nebenwirkung, sondern eine Conditio sine qua non für einen antipsychotischen Effekt überhaupt. Er erklärt dies damit, daß das unter Neuropharmaka auftretende psychomotorische parkinsonähnliche Syndrom in erster Linie einer Antriebsdämpfung entspricht . . . " und damit auch der emotionellen Beruhigung und Entspannung sowie der Hemmung der psychotischen Erlebnisproduktion, so daß eine Harmonisierung der Persönlichkeit angebahnt wird".

4 ERGEBNISSE

4.1 Die statistische Auswertung unserer Testergebnisse erfolgte mit Hilfe des Chi^2-Testes nach FRIEDMANN. Den folgenden Tabellen sind die Medianwerte unserer Untersuchungsergebnisse zu entnehmen. Statistisch signifikante Werte sind unterstrichen.

4.2 Testpharmakologische Ergebnisse

4.2.1	Tag 0	Tag 3	Tag 5	Tag 10	Tag 20
Mundtemperatur					
SUBSTANZ C	36,54	36,53	36,46	36,44	36,58
SUBSTANZ B	36,57	36,93	36,85	36,65	36,73
SUBSTANZ A	36,74	36,54	36,66	36,75	36,58
METHIXEN	36,34	36,60	36,62	36,92	36,48
Körpergewicht					
SUBSTANZ C	6905	6891	6855	6630	6826
SUBSTANZ B	6393	6345	6298	6275	6230
SUBSTANZ A	6141	6158	6125	6120	6151
METHIXEN	6934	6948	6884	6866	6920
Adrenalin-Hauttest					
SUBSTANZ C	2266,5	2708,5	1933	2253,5	2013
SUBSTANZ B	2463,5	3213,5	2796,5	3383	2356,5
SUBSTANZ A	1937	2394,5	2663	2363,5	2386,5
METHIXEN	2467	2086	2086	1701	1816
Histamin-Hauttest					
SUBSTANZ C	789,5	740,5	690	1040	1136,5
SUBSTANZ B	1446,5	783,5	767	1040	323,5
SUBSTANZ A	377	543,5	602,5	786,5	764
METHIXEN	560	563	840	980	646
Vigorimeter: Differenz 1. - 5. Versuch					
SUBSTANZ C	1475	1250	1000	0808	1000
SUBSTANZ B	1000	1750	1750	1000	1000
SUBSTANZ A	1000	1000	0750	1100	1150
METHIXEN	1000	1500	1358	1538	1800

	Tag 0	Tag 3	Tag 5	Tag 10	Tag 20
Schellong: systol. Blutdruck im Liegen					
SUBSTANZ C	129,63	138,5	140	130	138,95
SUBSTANZ B	145	142,5	147,5	140	130
SUBSTANZ A	145	155	140	135	140
METHIXEN	140,75	140	130	133,38	150
Schellong: Blutdruckamplitude im Liegen					
SUBSTANZ C	37,65	36,45	35	38,335	30
SUBSTANZ B	47,5	40	45	47,5	40
SUBSTANZ A	52,5	60	47,5	52,5	50
METHIXEN	35,625	45,63	38,125	28	43
Pulsfrequenz im Liegen					
SUBSTANZ C	83	85	93	89,75	90
SUBSTANZ B	96	104	93	98	96
SUBSTANZ A	78,75	88	84	84	82
METHIXEN	88,375	84	90	88	77,5
Schellong: systol. Blutdruck im Stehen					
SUBSTANZ C	117,5	120	122,5	117,5	120
SUBSTANZ B	130	127,5	132,5	130	122,5
SUBSTANZ A	147,5	152,5	142,5	125	122,5
METHIXEN	140	125	125,38	120	134,25
Schellong: Blutdruckamplitude im Stehen					
SUBSTANZ C	29	27,5	28,95	20,09	18,95
SUBSTANZ B	27,5	27,5	32,5	20	25
SUBSTANZ A	48,5	42,5	40	37,5	32,625
METHIXEN	30	35	32,875	30	30

	Tag 0	Tag 3	Tag 5	Tag 10	Tag 20
Pulsfrequenz im Stehen					
SUBSTANZ C	94	100	112	115	108,125
SUBSTANZ B	108	117	111	126	104
SUBSTANZ A	98	104	100,5	100	100
METHIXEN	116,5	107,625	105,5	103,625	83,5
Schellong: Zeit bis zur Rückkehr zum Ausgangswert					
SUBSTANZ C	1,08	1,35	1,5	1,7	2,1
SUBSTANZ B	3,4	3,0	3,75	3,5	2,25
SUBSTANZ A	1,95	2,1	2,25	1,5	1,0
METHIXEN	2,9	1,5	2,25	2,0	2,25
Puls - Atem - Quotient					
SUBSTANZ C	5,15	4,35	5,525	4,65	4,65
SUBSTANZ B	5,05	5,5	5,15	4,6	4,4
SUBSTANZ A	5,2	4,65	5,25	4,3	5,45
METHIXEN	4,475	5,0	5,7	4,9	4,875
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 1. Stunde					
SUBSTANZ C	5,0	4,5	5,0	7,5	10,75
SUBSTANZ B	10	9,5	17,5	10,5	36,5
SUBSTANZ A	7,0	6,0	6,0	4,5	6,0
METHIXEN	3,0	5,0	10	6,0	4,0
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 2. Stunde					
SUBSTANZ C	16,75	16,5	16,5	24,5	24,5
SUBSTANZ B	21,5	29,5	42,5	29,5	64,5
SUBSTANZ A	22,5	18	16,5	16,5	24,0
METHIXEN	9,0	11	16,75	16	11

	Tag 0	Tag 3	Tag 5	Tag 10	Tag 20
Gesamteiweiß					
SUBSTANZ C	7,5	7,4	7,575	7,675	7,425
SUBSTANZ B	7,45	7,75	7,9	8,0	7,1
SUBSTANZ A	7,43	7,43	7,45	7,2	7,2
METHIXEN	7,5	7,0	7,8	7,5	7,5
Albumin					
SUBSTANZ C	66,125	62,5	63,25	63	63,875
SUBSTANZ B	65	64,8	66,75	67	58,5
SUBSTANZ A	62,5	62	63,5	60,5	60
METHIXEN	61	63	64	62	63
$alpha_1$-Globulin					
SUBSTANZ C	2,75	3	3	3	3
SUBSTANZ B	2,5	3	3	2	4
SUBSTANZ A	3	3	3	3	3
METHIXEN	3	3	3	3	3
$alpha_2$-Globulin					
SUBSTANZ C	6,5	6,5	7	7	7
SUBSTANZ B	7,5	8	6	5,9	7,5
SUBSTANZ A	7,25	6,3	7	7	7,75
METHIXEN	7	7	7	6,25	5,4
beta - Globulin					
SUBSTANZ C	8,75	9	9,75	9,9	10
SUBSTANZ B	8	8,5	8	9	9,5
SUBSTANZ A	10	9,25	9	10	10,5
METHIXEN	10,875	9,875	9,875	9	9,208

	Tag 0	Tag 3	Tag 5	Tag 10	Tag 20
gamma - Globulin					
SUBSTANZ C	17	19	18,25	18,75	15,5
SUBSTANZ B	16	14,5	15,5	16	17,5
SUBSTANZ A	16,75	18,25	17,25	17,8	19
METHIXEN	19	18	18,92	20,5	18
Erythrozyten					
SUBSTANZ C	42,5	44,5	43,5	43	42
SUBSTANZ B	46	45	45	43	44,5
SUBSTANZ A	41	40	42	42	41,5
METHIXEN	42	44	44	43	42
Hämoglobin					
SUBSTANZ C	86	88	86	84	83
SUBSTANZ B	90	90	90	84,5	88
SUBSTANZ A	81	81	86	82	80
METHIXEN	83,25	87	88	85	83,5
Hämatokrit					
SUBSTANZ C	37,8	38,45	39,63	40,45	39,9
SUBSTANZ B	43	41	42	42,5	41,5
SUBSTANZ A	38,5	41	40	39,5	40
METHIXEN	42,5	41,5	41	40	40
Leukozyten					
SUBSTANZ C	5450	5250	5250	5425	5100
SUBSTANZ B	7050	6200	5750	5700	5700
SUBSTANZ A	5650	5600	6100	5650	4900
METHIXEN	5500	5137,5	5000	5400	5500

	Tag 0	Tag 3	Tag 5	Tag 10	Tag 20
Neutrophile					
SUBSTANZ C	58,5	56,5	56	59	60,5
SUBSTANZ B	69	68	66	68	73
SUBSTANZ A	64,5	65	63,5	65	62
METHIXEN	66	63	59	58	65
Lymphozyten					
SUBSTANZ C	39,5	34,5	45,5	47,5	34,5
SUBSTANZ B	27	30	30	28	26
SUBSTANZ A	32	29,5	31	31	34
METHIXEN	28	36	38	40	34
alkalische Phosphatase					
SUBSTANZ C	20,5	20,25	20,5	28,5	25,5
SUBSTANZ B	23,5	28	27,5	24,5	30
SUBSTANZ A	28	24	24	23	25
METHIXEN	24	24	22	21,375	23
SGOT					
SUBSTANZ C	11,2	9,0	10,0	11,156	10,0
SUBSTANZ B	11,2	11,1	11,2	11,1	19,0
SUBSTANZ A	7,85	11,2	9,0	8,95	11,1
METHIXEN	9,36	15,7	9,0	7,975	6,7

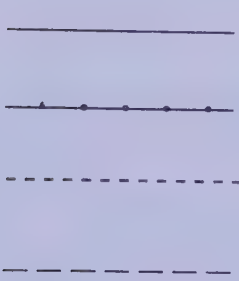
	Tag 0	Tag 3	Tag 5	Tag 10	Tag 20
SGPT					
SUBSTANZ C	11,2	10,1	11,15	11,2	11,2
SUBSTANZ B	11,2	12,25	11,0	11,0	11,5
SUBSTANZ A	7,85	8,85	8,0	6,7	6,7
METHIXEN	6,72	10,0	11,2	6,7	5,6
Gesamtbilirubin					
SUBSTANZ C	0,415	0,37	0,37	0,38	0,31
SUBSTANZ B	0,335	0,354	0,3725	0,365	0,37
SUBSTANZ A	0,385	0,39	0,395	0,345	0,3883
METHIXEN	0,3	0,39	0,38	0,415	0,405
Harnstoff					
SUBSTANZ C	27,25	21,75	22	22,25	20
SUBSTANZ B	18	18	23	20	14
SUBSTANZ A	27	27,25	29,75	25	24,5
METHIXEN	43	32	32	32	24

	Tag 0	Tag 3	Tag 5	Tag 10	Tag 20
Blutzucker Nüchternwert					
SUBSTANZ C	90	90,5	88,13	91,5	92,88
SUBSTANZ B	95	105	105	95	97,5
SUBSTANZ A	101	89	91,5	86,63	81,68
METHIXEN	100	85	90	94,875	85
Blutzucker: 11 h Wert					
SUBSTANZ C	110	117	120	127,5	125
SUBSTANZ B	111,5	120	115	116	117,5
SUBSTANZ A	122	143,5	111,5	115	122,5
METHIXEN	120	125	140	117	109,5
Blutzucker: 16 h Wert					
SUBSTANZ C	101	103	103	105	100
SUBSTANZ B	90	100	120	110	115
SUBSTANZ A	103,5	105,5	100	110	110
METHIXEN	115	115	95	100	98,5

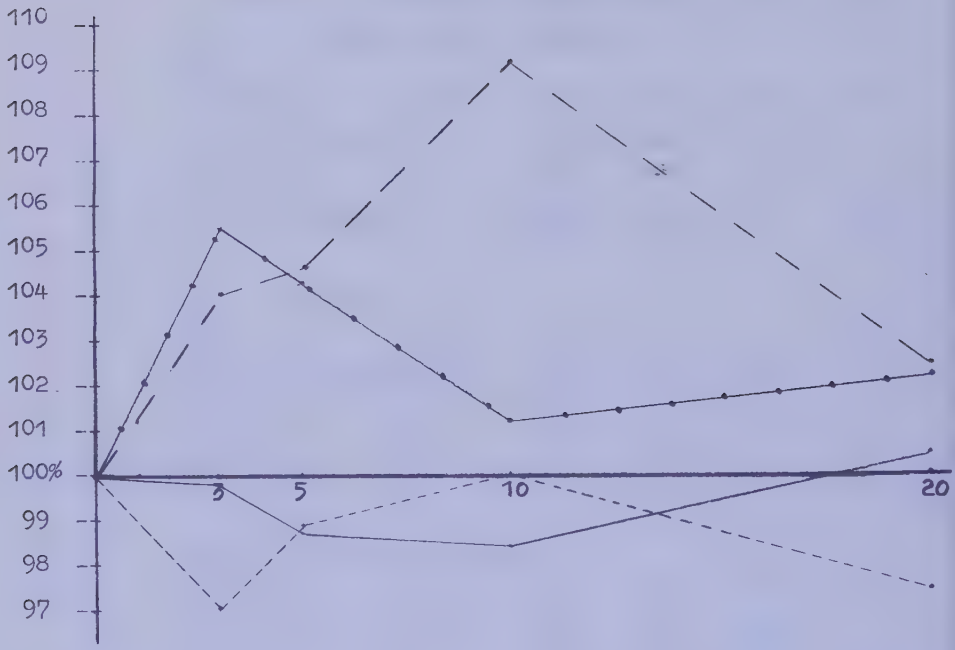
	Tag 0	Tag 3	Tag 5	Tag 10	Tag 20
FVF					
SUBSTANZ C	33,85	34,373	34,38	34,75	34,85
SUBSTANZ B	33,5	35,25	35	36	
SUBSTANZ A	32,5	33,5	33,5	33,5	34
METHIXEN	38	35,99	37,06	37,06	37,06
FG					
SUBSTANZ C	33,95	34,05	34,1	34,35	35,05
SUBSTANZ B	34,5	33,5	34,7	35,2	
SUBSTANZ A	32,5	33,5	33,75	33,5	33,5
METHIXEN	38,5	36,5	37,5	38	37,31
Perlen einfädeln mit der rechten Hand					
SUBSTANZ C	112,75	104,5	110	113,5	117
SUBSTANZ B	177,5	152	137	147,5	
SUBSTANZ A	135	155	112	126	141
METHIXEN	139	150	104	154	102
Perlen einfädeln mit der linken Hand					
SUBSTANZ C	122,5	113,5	120	106	110
SUBSTANZ B	175	154	138,5	143	140
SUBSTANZ A	128	144	114	118	116
METHIXEN	128	120	140	134	107,5

4.2.2 Testpharmakologische Ergebnisse in Kurvenbildern

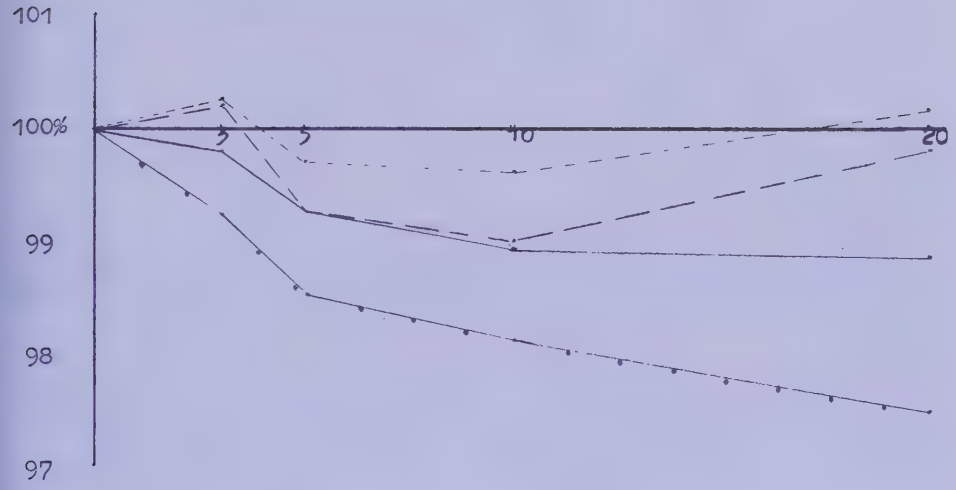
In den folgenden Kurven bedeutet:

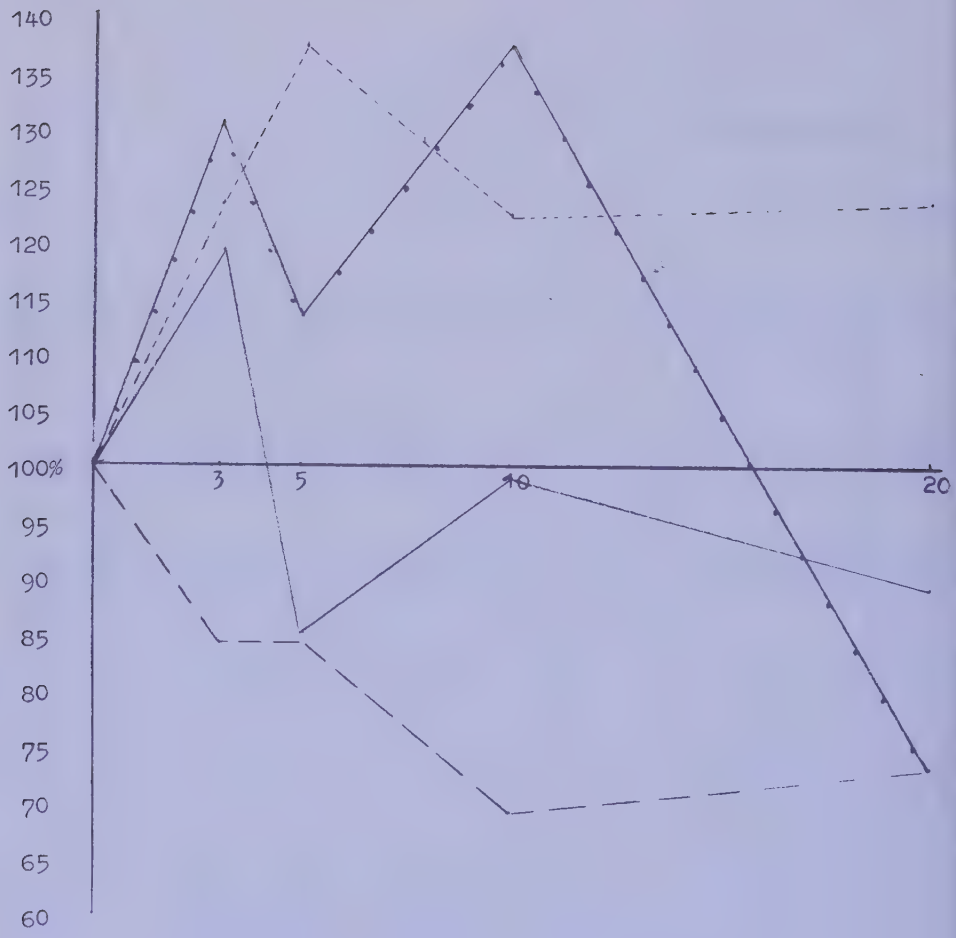


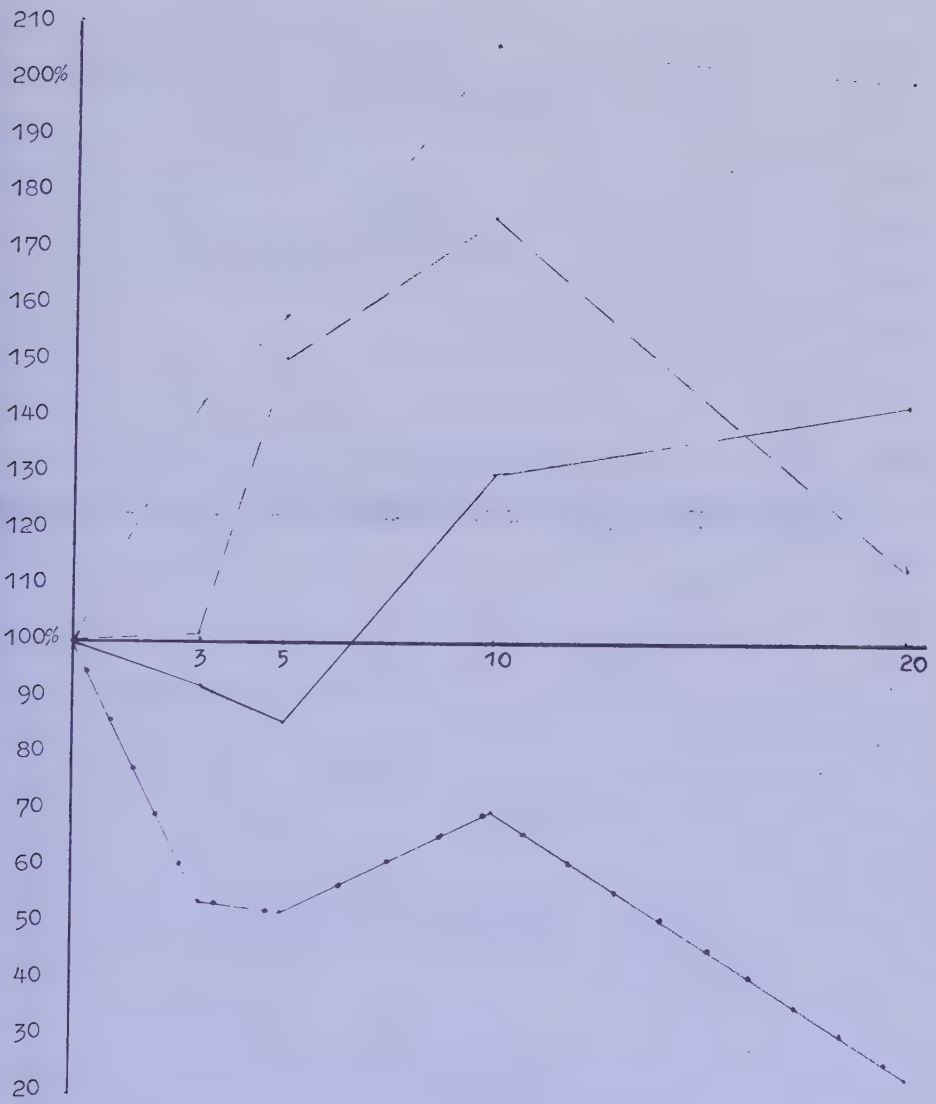
MUNDTEMPERATUR



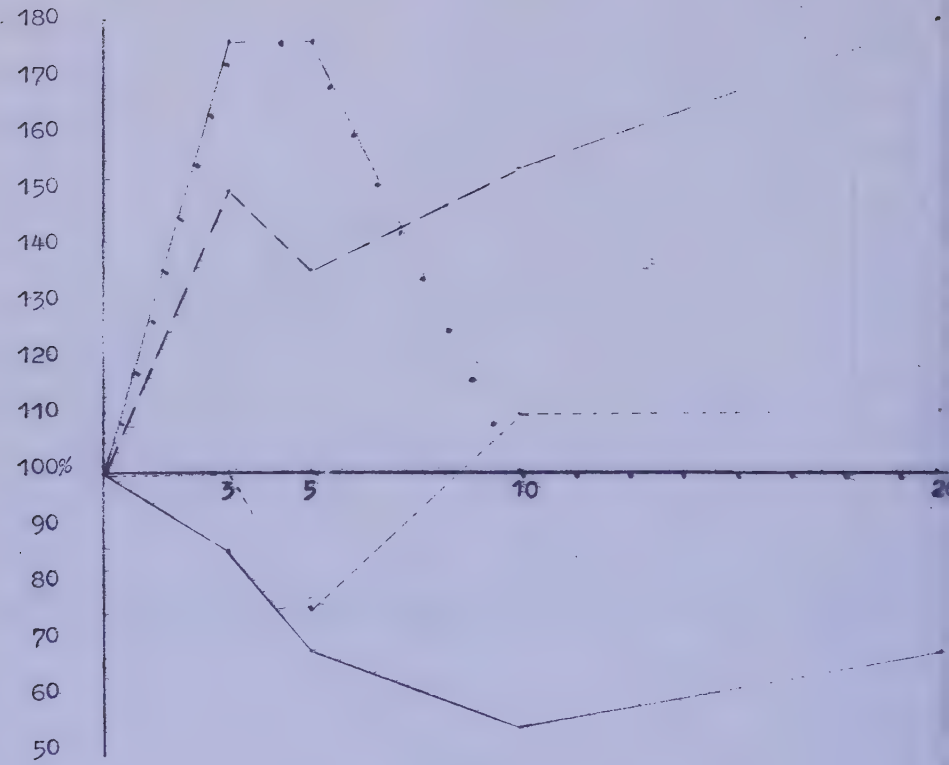
KÖRPERGEWICHT



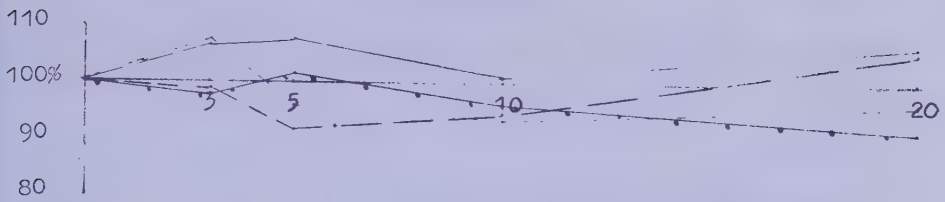

140
135
130
125
120
115
110
105
100%
95
90
85
80
75
70
65
60
3
5
10
20


210
200%
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100%
90
80
70
60
50
40
30
20
3
5
10
20

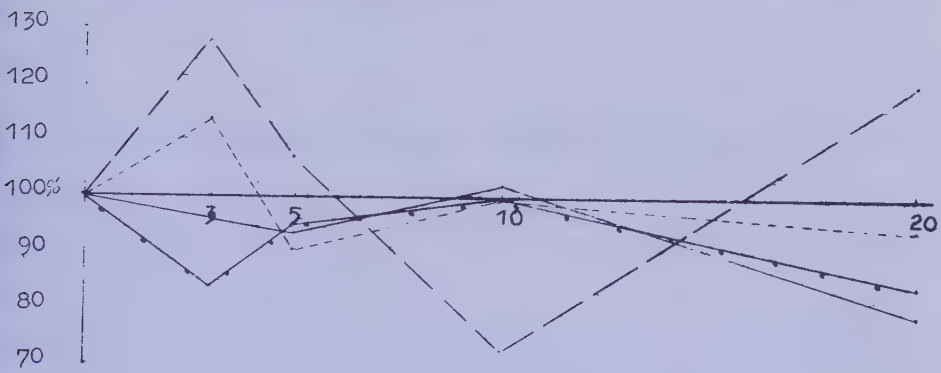
VIGORIMETER: DIFFERENZ 1. - 5.VERSUCH



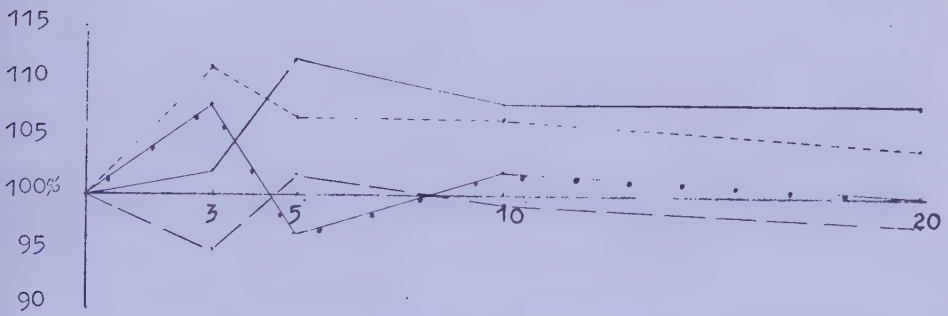
SCHELLONG: SYSTOLISCHER RR IM LIEGEN



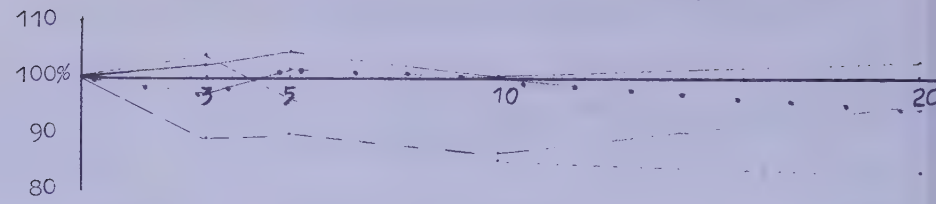
SCHELLONG: AMPLITUDE IM LIEGEN



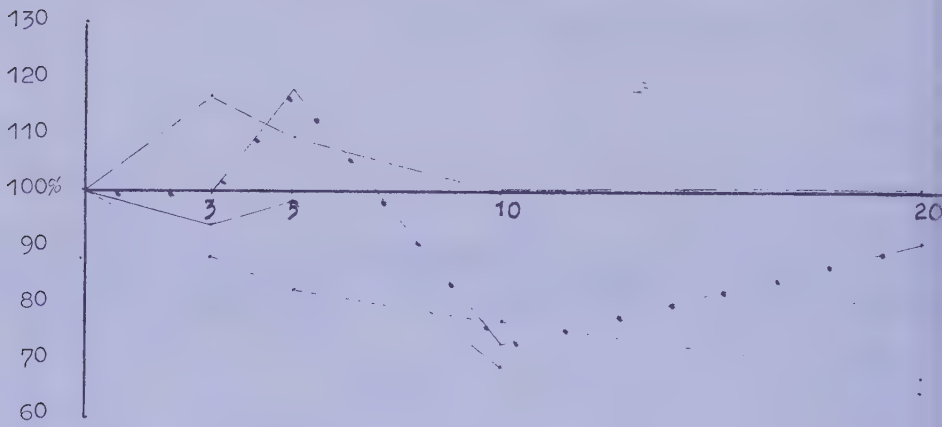
PULSFREQUENZ IM LIEGEN



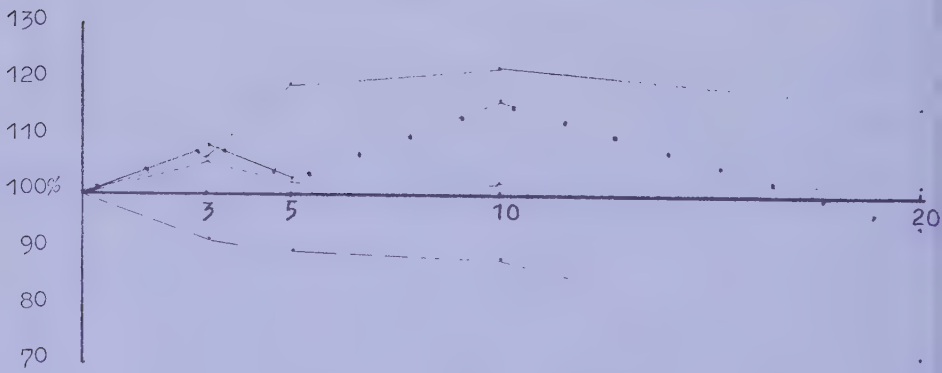
SCHELLONG: SYSTOLISCHER RR IM STEHEN

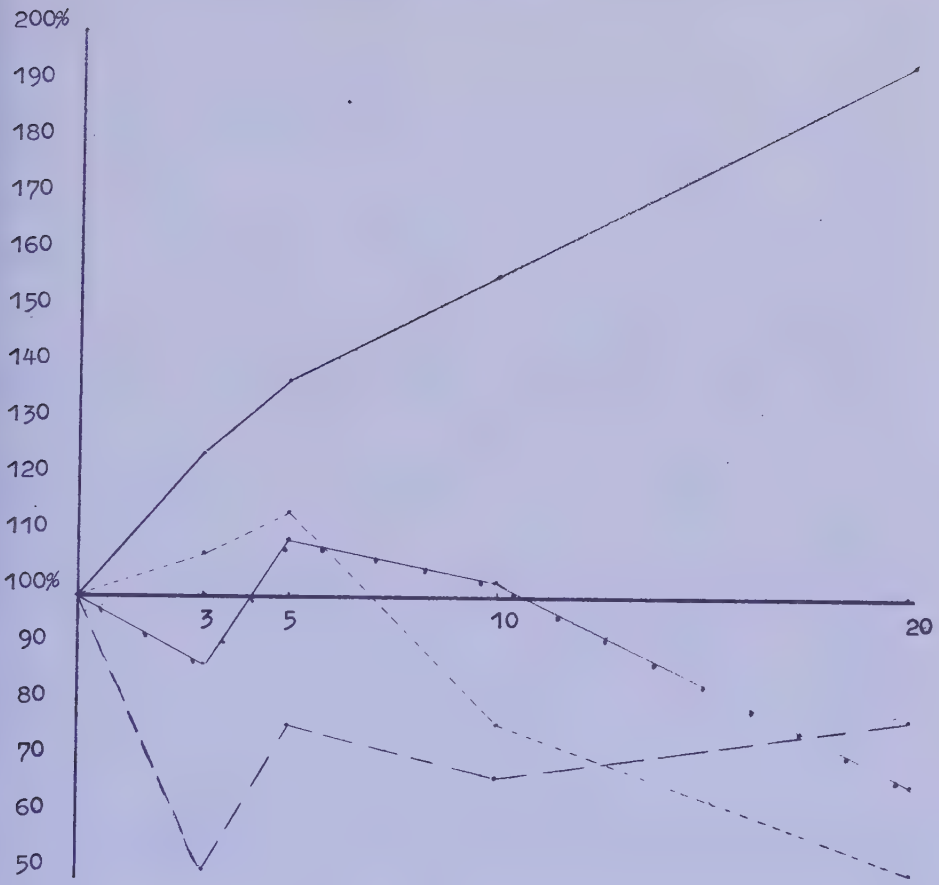


SCHELLONG: RR AMPLITUDE IM STEHEN

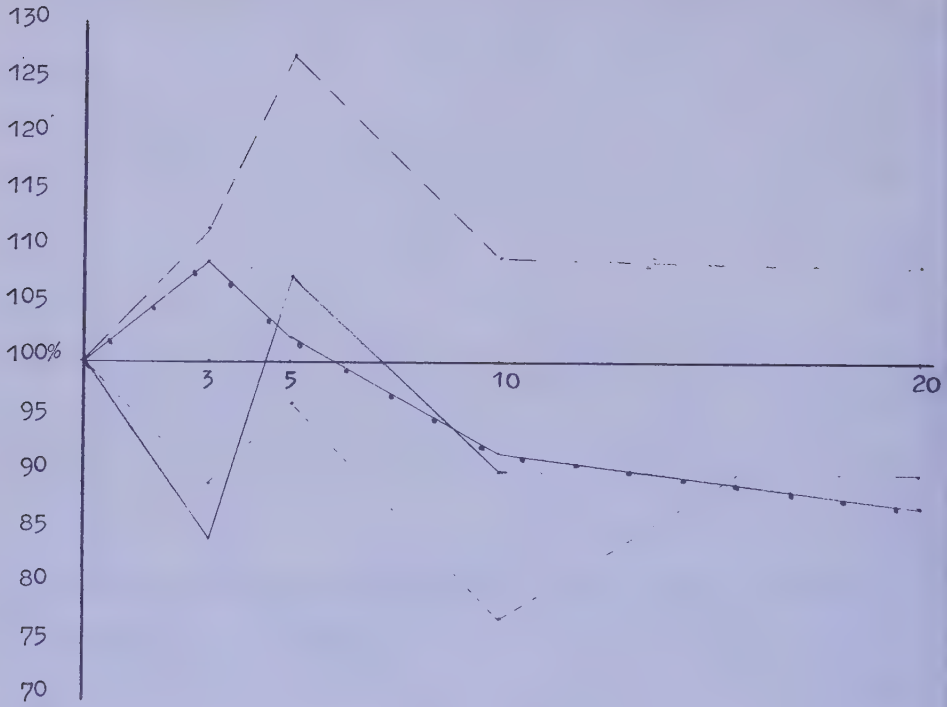


PULSFREQUENZ IM STEHEN

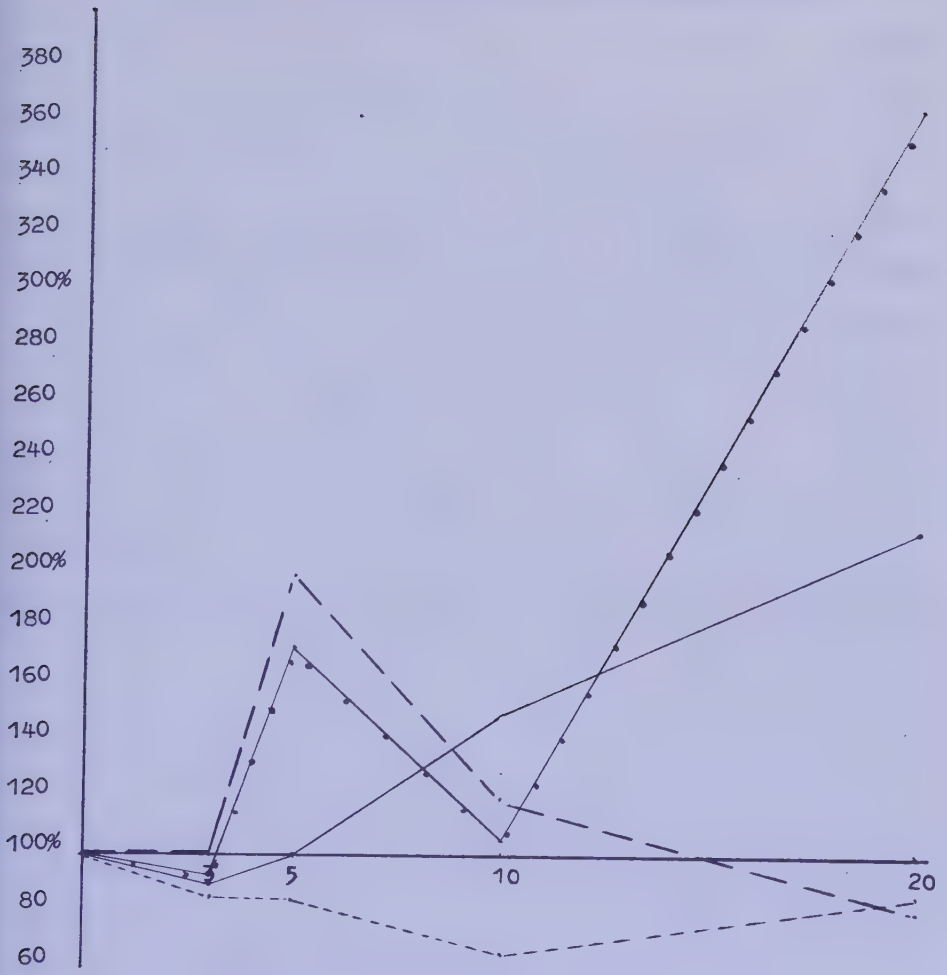



200%
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100%
90
80
70
60
50
3
5
10
20

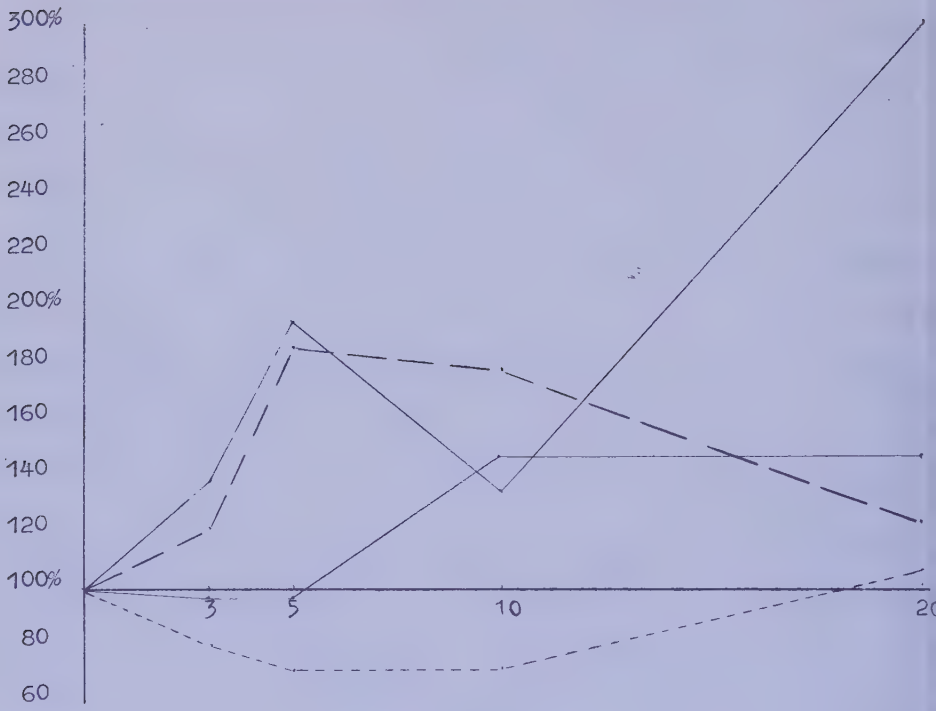
PULS - ATEM - QUOTIENT



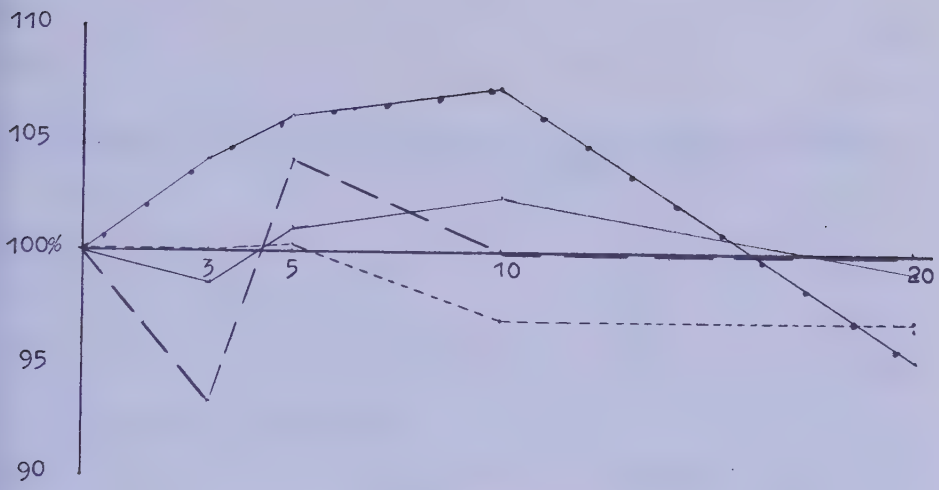
BLUTKÖRPERCHENSENKUNGSGESCHWINDIGKEIT: 1. STUNDE



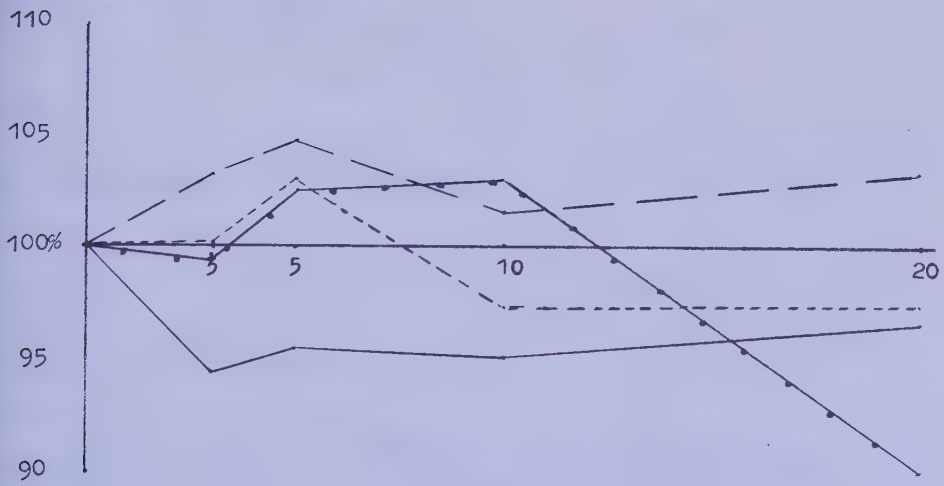
BLUTKÖRPERCHENSENKUNGSGESCHWINDIGKEIT: 2. STUNDE



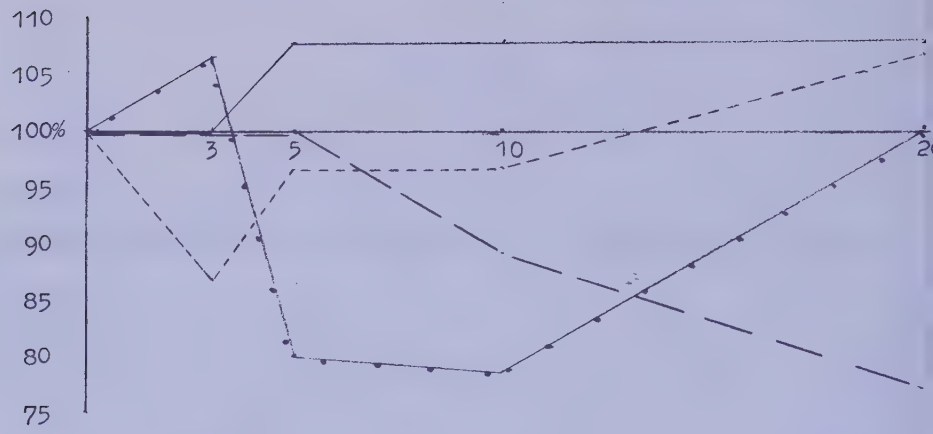
GESAMTEIWEISS



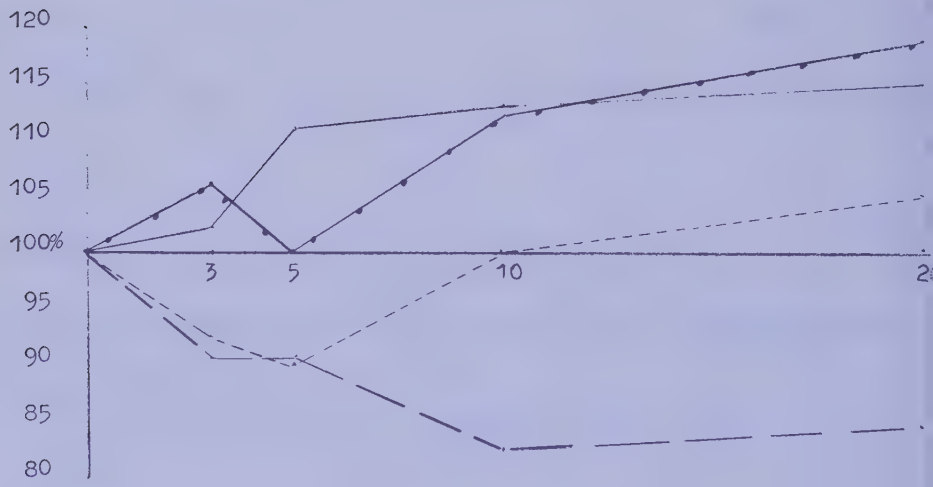
ALBUMIN



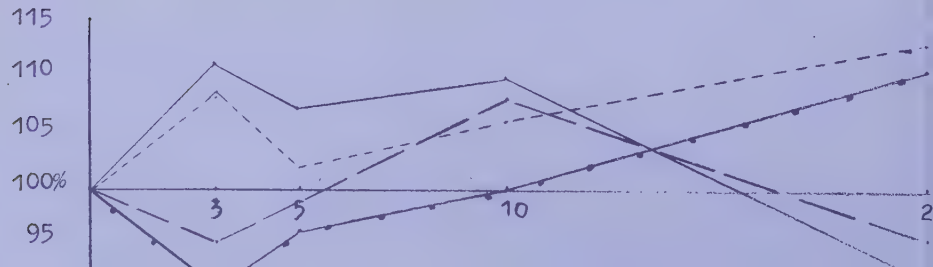
alpha$_2$ - GLOBULIN



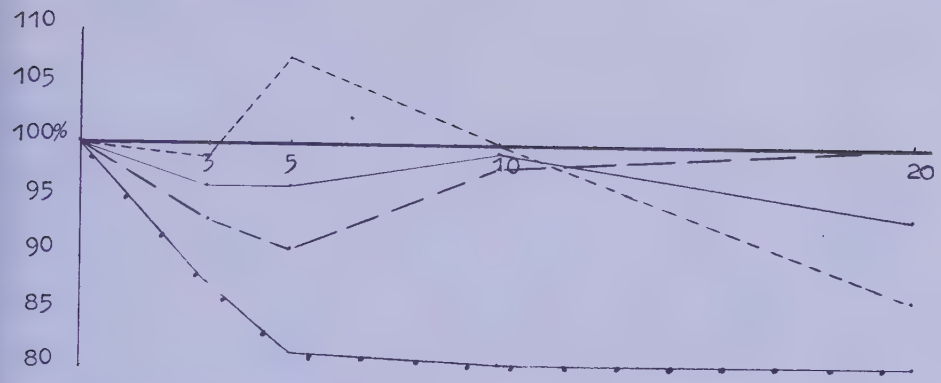
beta - GLOBULIN



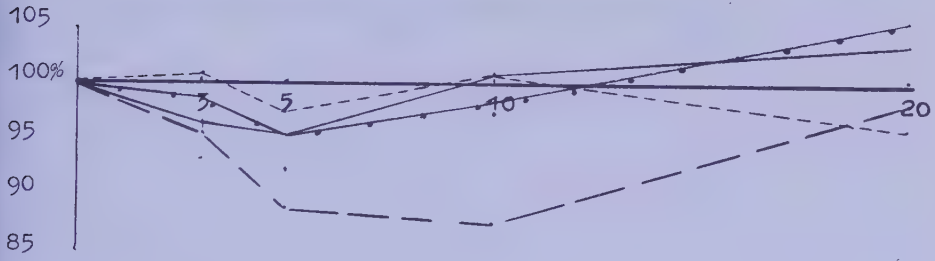
gamma - GLOBULIN



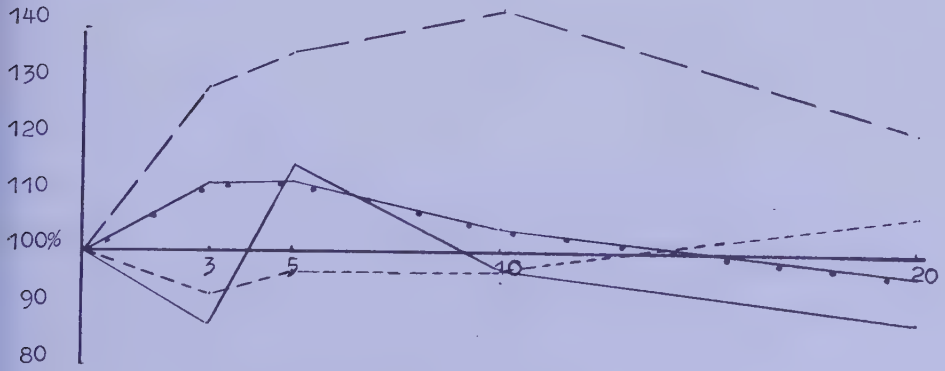
LEUKOZYTEN



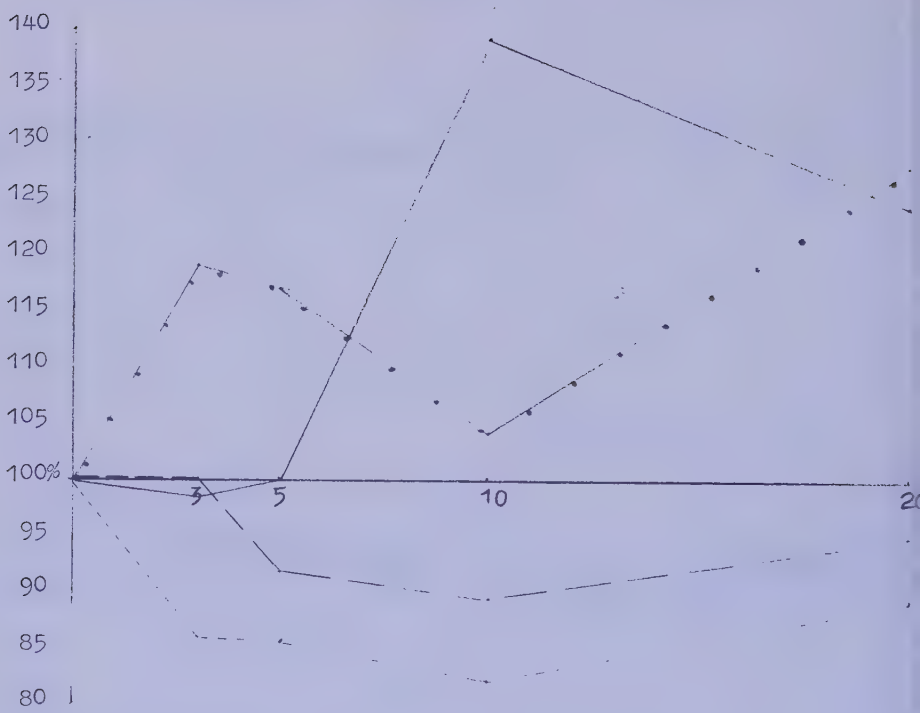
NEUTROPHILE GRANULOZYTEN

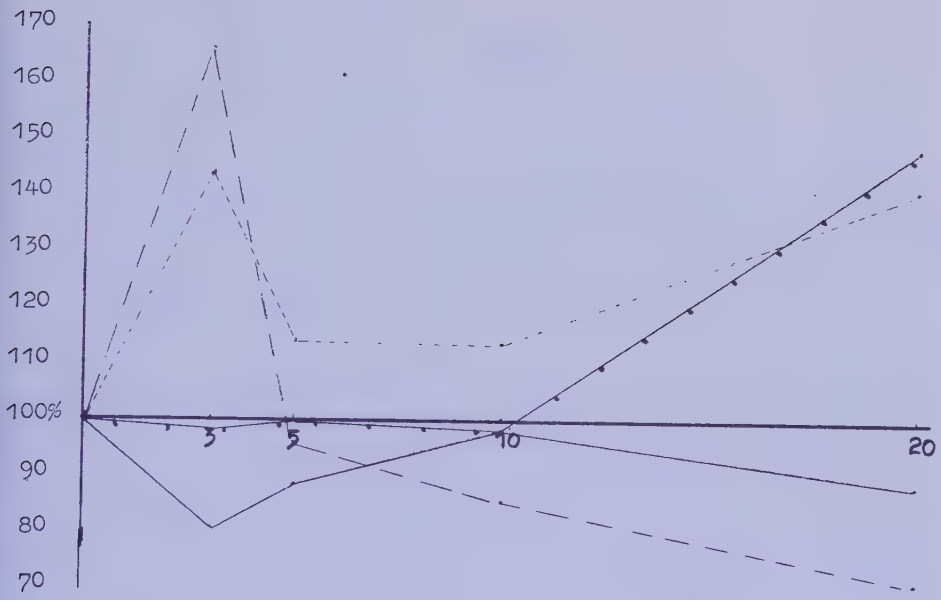


LYMPHOZYTEN

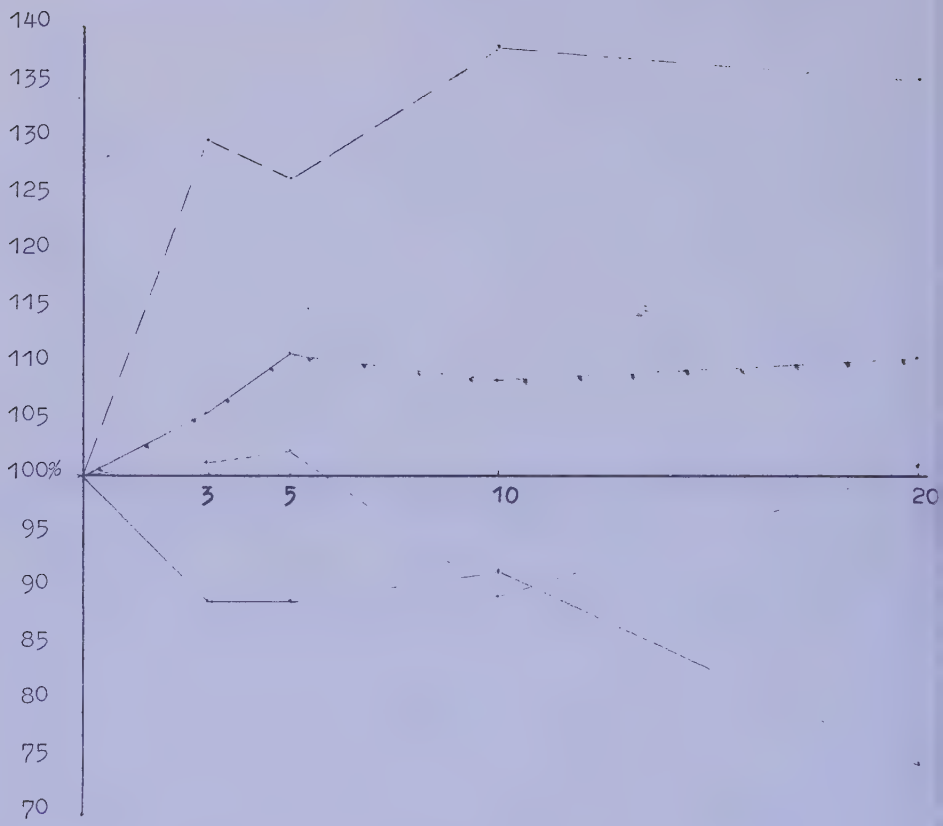


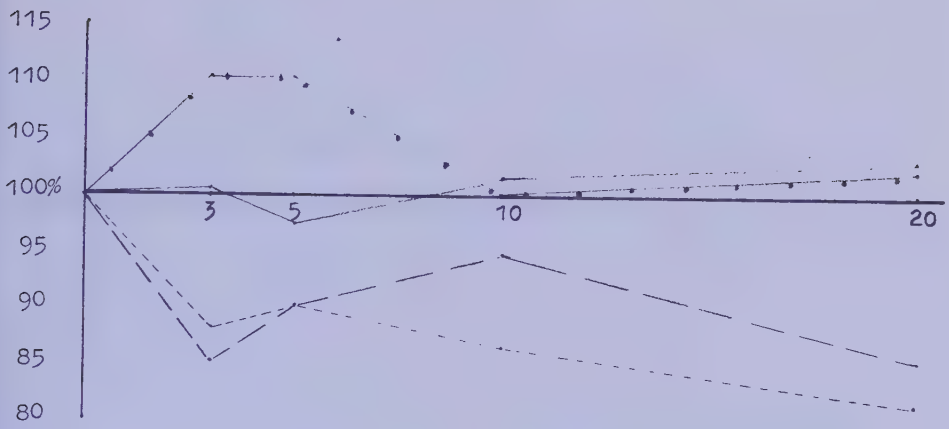
ALKALISCHE PHOSPHATASE



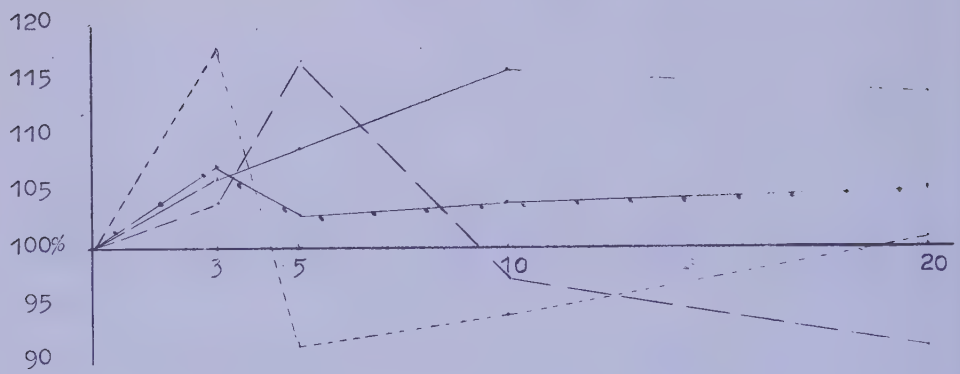

170
160
150
140
130
120
110
100%
90
80
70
5
5
10
20

GESAMTBILIRUBIN

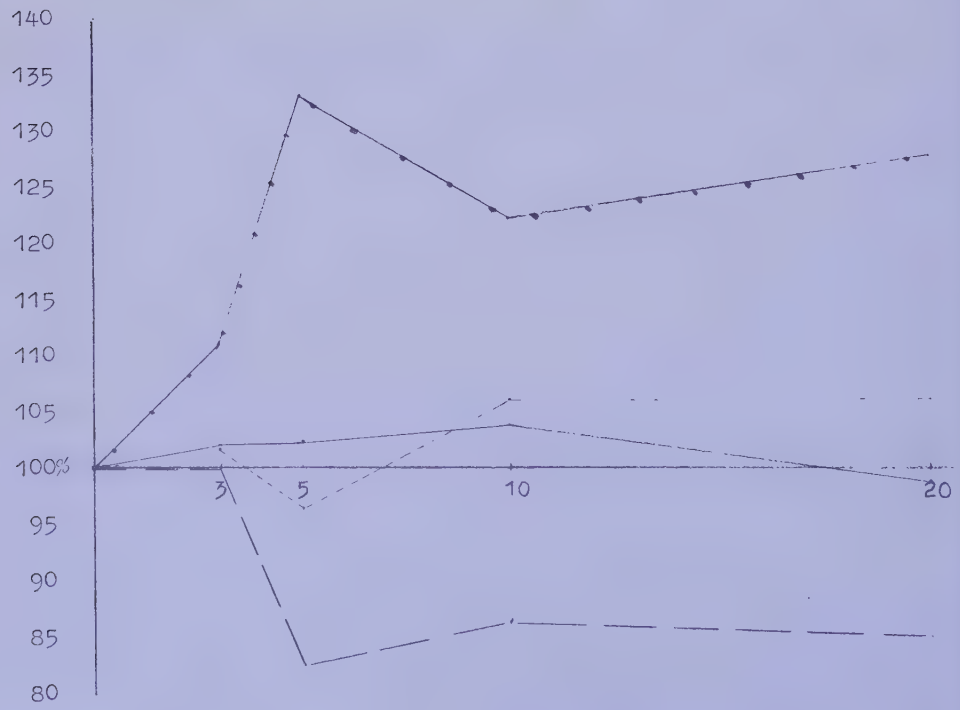



115
110
105
100%
95
90
85
80
3
5
10
20

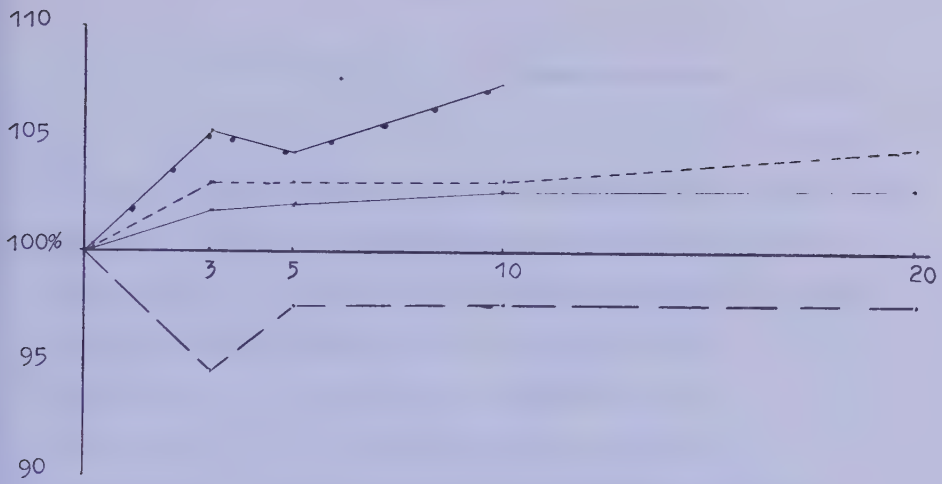
BLUTZUCKER: 11h - WERT



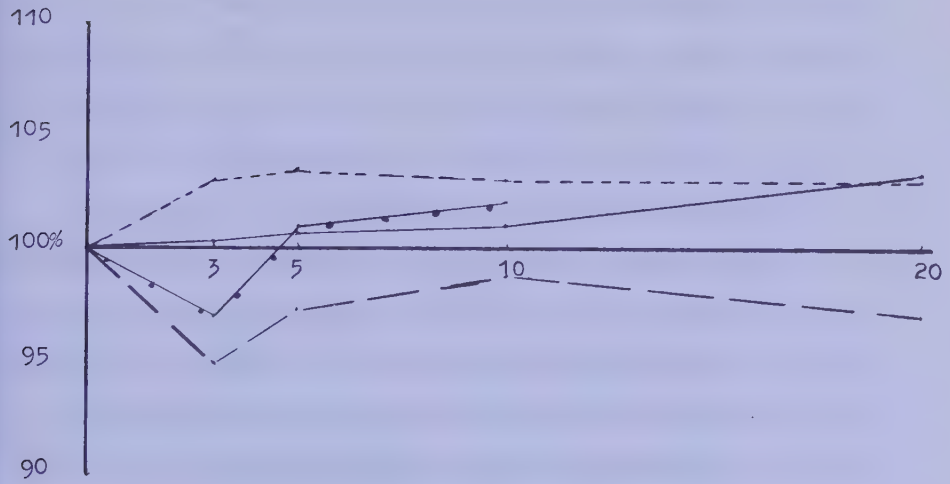
BLUTZUCKER: 16h - WERT



FLIMMERN: VERSCHMELZUNGSFREQUENZ



FLIMMERGRENZE



4.3 Erläuterung der Ergebnisse

Kreislauffunktionstest

Substanz C:

Erwartungsgemäß zeigte sich eine signifikante Steigerung des systolischen Blutdruckes und der Pulsfrequenz in Ruhe. Parallel - und zwar ziemlich exakt parallel - zu den prozentualen Veränderungen dieser Werte ging eine Senkung der Blutdruckamplitude und damit eine Steigerung des diastolischen Druckes. Dies weist auf eine Arteriolenkontraktion unter gleichzeitiger Steigerung des Herzminutenvolumens hin, also eine ergotrope Gesamtumschaltung des Kreislaufes. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Verlaufsprofile von Blutdruck und Frequenz: beide weisen am 5. Tag der Behandlung einen ersten Höhepunkt auf, um zum 10. Tag hin abzufallen und zum 20. Tag langsam wieder anzusteigen zu einem erneuten Gipfel. Dieser Verlauf wird sich auch noch in anderen Tests zeigen. Auch bei der Funktionsprüfung haben wir im Stehversuch eine deutliche Regulation in ergotroper Richtung zu verzeichnen, und zwar wiederum durch eine prompte Gefäßkontraktion und eine Pulsfrequenzerhöhung. Es zeigen sich jedoch leichte Überforderungserscheinungen des Kreislaufs durch ein Überschießen und Erstarren der sympathischen Regulation: bei in etwa gleichbleibendem systolischem Druck bedeutet eine Steigerung der Pulsfrequenz eine Senkung des Schlagvolumens, also eine unökonomische Herzarbeit.

Auch die Zeit bis zur Rückkehr zum Ausgangswert nach dem Wiederhinlegen

wird im Laufe der Behandlung auf 200 % gesteigert. Diese Tatsache in Verbindung mit einer nach unserer Statistik zwar nicht signifikanten, in der Prozentkurve aber deutlichen Senkung des Puls-Atem-Quotienten und in Verbindung mit den oben genannten Überforderungszeichen des Kreislaufs erlaubt die Annahme einer fixierten und erstarrten ergotropen Kreislaufregulation.

Substanz B:

Wahrscheinlich durch unsere geringe Patientenzahl bedingt, konnten wir bei diesem Medikament keine signifikanten Kreislaufveränderungen finden. Dennoch erlauben die Prozentwertkurven interessante Rückschlüsse: Wenn wir die sieben Kurven des Kreislauffunktionstestes betrachten, sehen wir in allen Kurven am 3. Tag einen Gipfel. Die Pulsfrequenz ist angestiegen, die Amplitude gesunken, damit - bei nur unwesentlich gesunkenem systolischem Druck - der diastolische angestiegen. Während der nachfolgenden Behandlungstage treten im Ruhekreislauf lediglich schwache und wechselnde Reaktionen auf, die jedoch im Stehversuch eindeutig verstärkt werden: Wir sehen hier am 10. Tag einen Pulsfrequenzanstieg und einen starken Amplitudenabfall bei gleichbleibendem systolischem Blutdruck, also eine Senkung des Schlagvolumens und eine Gefäßkontraktion. Diese Tatsachen stehen völlig mit den im Tierversuch gewonnenen Erkenntnissen im Einklang, wobei nachgewiesen wurde, daß Substanz B keine oder nur sehr geringe sympathische Eigenwirkung entfaltet;

dies zeigt sich an der wechselnden und flüchtigen pressorischen Eigenwirkung. Die Wirkungssteigerung und Verlängerung der Wirkungsdauer eines Sympathikusreizes, die die periphere Hauptwirkung von Substanz B ausmachen, zeigen sich, wie oben besprochen, im Stehversuch. Bemerkenswert ist hierbei eine auch in anderen Tests zwischen dem 10. und 20. Tag einsetzende Gegenregulation, die weniger an eine echte trophotrope Umschaltung erinnert als an ein Insuffizientwerden des sympathischen Systems. Während in Ruhe vom 10. Behandlungstag an Pulsfrequenz und systolischer Blutdruck bei gleichbleibendem diastolischem leicht absinken, tritt im Stehversuch die paradoxe Reaktion auf, daß bei leicht sinkendem systolischem Druck und stärker sinkender Pulsfrequenz die Amplitude ansteigt und damit der diastolische Druck sinkt, also eine Gefäßerschlaffung auftritt. Diese Erscheinungen erinnern an die nach Ephedringaben auftretende Tachyphylaxie oder eher noch an eine Aufhebung des Speichervermögens für Katechinamine nach Gaben von Reserpin.

Eine Senkung des Puls-Atem-Quotienten kann daher bei diesem Medikament als eine Reaktionsunwilligkeit des gesamten vegetativen Nervensystems interpretiert werden.

Substanz A:

Im Gegensatz zum Tierversuch, der eine Sofortwirkung gezeigt hatte, konnten wir bei unseren Patienten keinen nennenswerten pressorischen

Effekt feststellen. Lediglich in den ersten drei Tagen der Behandlung kommt es zu einem flüchtigen Anstieg des systolischen Druckes bei gleichbleibendem oder leicht sinkendem diastolischem - was durch einen Anstieg der Pulsfrequenz bedingt sein dürfte. Erst im Steh - versuch kommt eine deutlichere Noradrenalinpotenzierung zum Ausdruck. Bei etwa gleichbleibender Pulsfrequenz und leicht absinkendem systolischem Druck haben wir eine starke Verringerung der Amplitude zu verzeichnen, was einer Vasokonstriktion entspricht. Auch eine Verlängerung der Rückkehrzeit zum Ausgangswert spricht dafür.

Methixen:

Wahrscheinlich durch das Fehlen einer peripheren Sympathikusreiz - verstärkung haben wir bei der Behandlung mit Methixen sowohl im Kreislauffunktionstest als auch in anderen Tests häufig paradoxe Reaktionen. Bis zum 5. Tag der Behandlung haben wir eine eher trophotrope Kreislaufeinstellung, d. h. systolischer Druck und Frequenz sinken, die Amplitude wird vergrößert. Am 10. Tag ergibt sich eine signifikante Verringerung der Amplitude, wobei der systolische Druck und die Frequenz annähernd gleichbleiben. Im weiteren Verlauf der Behandlung kommt es bei weiterhin gleichbleibender Frequenz zu einer Vergrößerung der Amplitude weit über den Ausgangswert und einer leichten Steigerung des systolischen Druckes, damit zu einer Erhöhung des Schlagvolumens. Diese Ökonomisierung der Herzarbeit zeigt sich

noch deutlicher im Stehversuch. Während hier bei den anderen getesteten Medikamenten die Pulsfrequenz ansteigt, fällt sie bei Methixen ab. Dies geht anfangs bis zum 10. Behandlungstag mit einer Senkung des systolischen Druckes und einer Vergrößerung der Amplitude einher, wiederum also eine trophotrope Einstellung, am 20. Tag indessen hat der Blutdruck seine Ausgangswerte wieder erreicht, während die Pulsfrequenz weiter abgesunken ist. Diese Kreislaufveränderungen führten bei unseren Patienten nie zum Kollaps. Die Rückkehr zum Ausgangswert vollzieht sich, verglichen mit dem Tag 0 unter Methixenbehandlung, schneller. Dies mag einerseits darauf zurückzuführen sein, daß sich die orthostatischen Werte den Ruhewerten immer mehr nähern, andererseits aber auch auf den leicht gesteigerten Puls-Atem-Quotienten und damit auf eine verbesserte Reagibilität des Vegetativums.

Adrenalin - Histamin - Hauttest

Wie schon ganz zu Anfang angeführt, finden wir aus Gründen der anatomischen Anordnung der beiden Partner des vegetativen Nervensystems die Auswirkungen des Parasympathikus eher ganz in der Peripherie und den Organen selbst, die des Sympathikus eher zentral. So darf es im folgenden nicht verwundern, wenn die Hauttests manchmal entgegengesetzte Ergebnisse zu denen der Kreislauffunktionsprobe liefern. Aus diesem Grunde kann man die Ergebnisse des Adrenalintests nicht ohne sehr

große Einschränkungen als bezeichnend für die Stärke des Sympathikotonus und die des Histamintests für die des Parasympathikotonus hinstellen.

Substanz C:

Nach einer anfänglichen Steigerung am 3. Behandlungstag nimmt die Größe der anämischen Zone im Laufe der weiteren Behandlung ab. Fast spiegelbildlich umgekehrt dazu verhält sich die hyperämische Zone. Eine Interpretation dieses Sachverhaltes ist aus den oben genannten Gründen in Verbindung mit den eindeutigen Ergebnissen des Kreislauffunktionstests nicht möglich.

Substanz B:

Im Gegensatz zu Substanz C zeigt Substanz B hier deutliche Parallelen zum Kreislauftest. Wir sehen einen Anstieg der Adrenalinkurve bis zum 10. Behandlungstag, der von einer kleinen, nicht sehr eindrucksvollen Senke am 5. Tag unterbrochen wird. Vom 10. bis zum 20. Tag erfolgt die gleiche starke Gegenregulation wie im Kreislaufversuch. Bemerkenswert ist dabei der gleichzeitige starke Abfall der Histaminkurve, ein Zeichen für eine mangelnde Reaktion beider vegetativer Regulationspartner und eine Neueinregulierung der vegetativen Tonuslage auf einem tieferen Niveau, wie es schon bei dem Puls-Atem-Quotienten zu vermuten war.

Substanz A:

Sowohl der Adrenalin- als auch der Histamin-Hauttest zeigen einen deutlichen Anstieg der Werte unter der Behandlung. Hierbei dürfte jedoch die ungewollte Auswahl der Patienten maßgeblich beteiligt gewesen sein, da die Ausgangsmediane beider Tests deutlich unter denen bei den übrigen Medikamenten liegen und erst am 20. Behandlungstag Normalwerte erreichen. Dennoch berechtigt dieses Ergebnis in Verbindung mit dem Puls-Atem-Quotienten zu der Annahme, daß die vegetative Tonuslage auf einem höheren Niveau einreguliert wurde im Sinne einer verbesserten Reagibilität.

Methixen:

Die Verminderung der Größe des anämischen Flecks und die Vergrößerung der hyperämischen Zone weisen - wie schon der Kreislauftest - auf eine paradoxe trophotrope Gesamtumschaltung hin.

Vigorimeter

Während Substanz B und Substanz A hier keine eindeutigen Ergebnisse liefern, fällt der Gegensatz der Reaktion auf Substanz C und Methixen auf: Während Substanz C die Differenz zwischen dem ersten und dem fünften Versuch eindeutig senkt, wird diese durch Methixen ebenso eindeutig ge-

steigert. Das bedeutet eine Verringerung der Kraftentfaltung und eine schnellere Ermüdung nach Methixenbehandlung. Ob hierfür die Ursache in einer Verringerung der neuromuskulären Erregbarkeit liegt oder in einer Verminderung der zentralen motorischen Impulse, mag dahingestellt bleiben. Im Gegensatz dazu kommt es unter Substanz C zu einer Steigerung der groben Kraft und zu einer Erhöhung der Ausdauer, was mit einer Aktivierung thalamischer Zentren und des retikulären Systems, einer allgemeinen Arousalwirkung also, zusammenhängen dürfte.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Während bei Substanz A und Methixen lediglich eine unbedeutende und statistisch nicht faßbare Beschleunigung der BSG auftritt, ist diese bei Substanz B und Substanz C statistisch hochsignifikant, bei Substanz B erreicht sie pathologische Werte, sie liegen hier bis zu 300 % über dem Ausgangsmedian.

Unspezifisch, wie die BSG ist, kann diese starke Beschleunigung nur bedeuten, daß sich der Organismus verstärkt mit der Umwelt auseinandersetzt. Sie ist ein Indiz für die ergotrope Gesamteinstellung des vegetativen Nervensystems.

Blutbild

Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit zeigten nur ganz geringe,

nicht eindeutige Schwankungen. Ebenso fanden sich im weißen Blutbild, außer bei Gesamtleukozyten, neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten, keine nennenswerten Veränderungen.

Der starke Abfall der Gesamtleukozyten unter der Behandlung mit Substanz B ist mit dem überhöhten Median des Ausgangswertes zu erklären. Aber auch bei Substanz C und Substanz A findet sich am Tag 20 eine leichte Senkung, während Methixen nach anfänglicher Senkung am Tag 3 und 5 am 20. Behandlungstag wieder am Ausgangswert angelangt ist.

Während die prozentualen Anteile von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten bei Substanz C, Substanz B und Substanz A während der Behandlung weitgehend gleichbleibend waren, ergeben sich bei Methixen bemerkenswerte Aspekte. Auch hier muß man unter Methixenbehandlung an eine trophotrope Umschaltung denken: die Neutrophilen nehmen bis zum 10. Tag ab, um anschließend langsam wieder anzusteigen; umgekehrt dazu verhalten sich die Lymphozyten. Wie schon in den übrigen Tests gezeigt, tritt auch hier wieder paradoxerweise eine Reaktion auf, die bei einem cholinolytischen Medikament, also einem indirekten Sympathikotonikum nicht erwartet werden konnte.

Serumeiweiße

Substanz C:

Während hier die Prozentkurve für das Gesamteiweiß keine nennenswerten Schwankungen aufweist, findet sich entsprechend der Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit eine Verschiebung des Albumin/Globulin-Quotienten zugunsten der Globuline. Die Albuminfraktion sinkt unter der Behandlung signifikant ab, während bei alpha$_2$, beta- und gamma- Globulin Anstiege der Relativprozente zu verzeichnen sind. Bis auf den fehlenden Anstieg des Gesamtserumeiweißes entsprechen diese Ergebnisse der ersten Phase einer vegetativen Gesamtumschaltung nach HOFF; auch hier muß eine ergotrope Reaktion nach Substanz C-Medikation postuliert werden.

Substanz B:

Trotz der immensen Beschleunigung der BSG unter der Behandlung mit Substanz B ist hier keine eindeutige Verschiebung des Albumin/Globulin-Quotienten festzustellen wie bei Substanz C, was nach den Ergebnissen des weißen Blutbildes nicht verwunderlich ist. Bemerkenswert ist die Steigerung des Gesamteiweißes bis zum 10. Behandlungstag und der anschließende Abfall zum 20. hin, der uns schon bei anderen Tests aufgefallen ist. Würden wir lediglich das Gesamteiweiß betrachten, hätten

wir es nach HOFF hier wieder mit einer anfänglichen ergotropen Einstellung zu tun, die anschließend in eine zweite trophotrope Phase umschlägt. Betrachten wir jedoch die Prozentkurven der elektrophoretischen Trennung der Serumeiweißkörper, so sehen wir, daß die Menge der Gesamteiweiße parallel mit dem prozentualen Anteil des Albumin geht. Die Globuline erfahren nach anfänglichen unterschiedlichen Schwankungen bis zum 5. Behandlungstag erst dann bis zum 20. Tag eine teilweise hochsignifikante Steigerung, so daß auch hier am 20. Tag eine Verschiebung des Quotienten zugunsten der Globuline eingetreten ist. Schon jetzt kann man sagen, daß Veränderungen der Gesamteiweißmenge weniger charakteristisch sind für Verschiebungen im vegetativen Gleichgewicht, als Veränderungen des Albumin/Globulin-Quotienten.

Substanz A:

Auch hier geht die Kurve für Gesamteiweiß weitgehend parallel zu der für Albumin. Wir finden nach einer anfänglichen leichten Steigerung bis zum 5. Tag der Behandlung einen unbedeutenden Anstieg, danach zum 20. Tag hin einen Abfall. Umgekehrt dazu verhält sich die gesamte Globulinfraktion, so daß am 20. Tag ein relatives Überwiegen der Globuline und damit eine ergotrope Einstellung zu verzeichnen ist.

Methixen:

Es sei gleich vorweg gesagt, daß Methixen auch hier wieder - wie in den übrigen Tests - anders als erwartet das Vegetativum zur Trophotropie hinsteuert. Nach geringen Anfangsschwankungen steuert das Gesamteiweiß wieder seinem Ausgangswert zu. Albumin wird erhöht, die Globulinfraktion gesenkt, woraus eine Erhöhung des Albumin/Globulin-Quotienten resultiert, die die trophotrope Umstellung anzeigt.

Serumchemie

Substanz C:

Unter der Behandlung mit Substanz C zeigen die Patienten einen signifikanten Anstieg der alkalischen Phosphatase, einen leichten Abfall von SGOT, Gesamtbilirubin und Harnstoff. Letzterer ist indessen unbedeutend und zeigt keine Signifikanz innerhalb der statistischen 5%-Schranke. Wir können also mit ruhigem Gewissen annehmen, daß die im chronischen Toxizitätsversuch vermutete Leberschädigung beim Tier unter physiologischen Dosen nicht auftritt. Die Erklärung für den Anstieg der alkalischen Phosphatase, der auch bei der Behandlung mit Substanz B auftritt, müssen wir schuldig bleiben. Es wäre möglich, daß diese starken Sympathikomimetika, die höchstwahrscheinlich auch den

Säure - Basenhaushalt beeinflussen, durch eine Senkung des Blut-ph diese Erhöhung bewerkstelligen. Eine andere Möglichkeit läge eventuell in einer Störung des Ausscheidungsmechanismus der Leber für die alkalische Phosphatase, doch ist hierüber noch zu wenig bekannt, als daß man verbindliche Aussagen treffen könnte.

Substanz B:

Wie schon erwähnt, tritt unter der Behandlung mit Substanz B eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf, die einhergeht mit einer Erhöhung der SGOT bis an die obere Grenze des normalen und einer leichten Erhöhung des Gesamtbilirubin. Diese Tatsachen lassen an eine Leberschädigung denken, die im Tierversuch erst exakt abgegrenzt werden muß, bevor man diese Substanz weiter an Patienten verabreichen kann.

Mit Methixen und Substanz A behandelte Patienten zeigen lediglich geringe Schwankungen bei den Serumfermenten und Gesamtbilirubin. Bemerkenswert ist die leichte Senkung der alkalischen Phosphatase bei beiden Medikamenten, wobei beide Prozentkurven weitgehend parallel verlaufen.

Eine Senkung des Serumharnstoffes ist zwar bei allen vier Medikamenten deutlich, wird indessen nicht statistisch signifikant.

Blutzuckertagesprofil

Substanz C:

Obwohl sich Substanz C in anderen Tests als relativ starkes Sympathikomimetikum erweist, finden wir lediglich einen sehr geringen Einfluß auf die Steuerung des Blutzuckers. Während beim Nüchtern- und 16 h-Wert so gut wie keine Schwankungen auftreten, finden wir beim 11 h-Wert in der Prozentkurve einen deutlichen Blutzuckeranstieg unter der Behandlung. Die Vermutung liegt hier nahe, daß Substanz C eine allgemeine Tonisierung und Akzentuierung in der vegetativen Tagesrhythmik bewirkt, d. h. wir haben es nach durchschlafener Nacht gegen Morgen mit einer eher trophotropen Stoffwechseleinstellung und einem gesenkten vegetativen Regulationsniveau zu tun, während gegen 11 h morgens, in der sogenannten Wachleistungsphase also, der Organismus eine ergotrope Einstellung annimmt, die am späten Nachmittag langsam wieder in eine trophotrope umschlägt.

Substanz B:

Substanz B zeigt bei allen drei Tagesprofilkurven einen Anstieg bis zum 5. Tag, am 10. ist ein leichter Abfall festzustellen, der bis zum 20. Behandlungstag hin wieder ausgeglichen wird. Wir haben es hier also mit einer deutlichen, über Tag und Nacht fixierten ergotropen Stoffwechseleinstellung zu tun.

Substanz A:

Ähnlich wie das nachfolgend besprochene Methixen, ruft Substanz A eine schon bei Substanz C besprochene Akzentuierung der vegetativen Tagesrhythmik im Stoffwechselgeschehen hervor, nur noch viel ausgeprägter als dies unter der Medikation mit Substanz C geschehen ist. Wir bekommen durch den starken, statistisch hochsignifikanten Blutzuckerabfall im Nüchternblut fast den Verdacht, daß Substanz A über Nacht den notwendigen Wirkspiegel nicht aufrechterhalten konnte und es so zu einer trophotropen Gegenregulation kam. Dieser Verdacht wird noch verstärkt, wenn wir den Verlauf der drei Kurven vom 5. bis zum 20. Behandlungstag betrachten. Während die Nüchternwerte in diesem Zeitraum weiterhin absinken, kommt es beim 11 h- und 16 h-Wert zu einem Anstieg.

Methixen:

Wie schon in anderen Tests nachgewiesen, zeigt Methixen auch hier wieder, daß es den Organismus zu einer trophotropen Grundeinstellung führt. Lediglich der 11 h-Wert - während der größten ergotropen Grundeinstellung also - zeigt zwischen dem 1. und 5. Behandlungstag einen Anstieg, um dann wieder bis zum 20. Tag hin abzufallen.

EKG - EEG

Bei beiden Untersuchungen, sowohl bei EKG als auch bei EEG, stellten

wir bei den Verlaufskontrollen zwar Veränderungen fest, jedoch waren diese bei der späteren Auswertung nicht statistisch signifikant und konnten daher keinen Einfluß auf die von uns gewonnenen Ergebnisse haben.

Flimmerverschmelzungsfrequenz und Flimmergrenze

Während beide Werte unter der Behandlung mit Substanz A und Substanz C kontinuierliche Anstiege bis zum 20. Behandlungstag zeigen, kommt es bei Substanz B im absteigenden Flimmerverfahren am 3. Tag zu einer leichten Senkung, was indessen auf einen methodologischen Fehler zurückzuführen sein dürfte, der bei einer geringen Patientenzahl stärker ins Gewicht fällt. Die Begründung zu dieser Annahme liegt darin, daß die Flimmerverschmelzungsfrequenz unter der Behandlung mit Substanz B kontinuierlich ansteigt und auch die Flimmergrenze nach dem Abfall am 3. Tag wieder ansteigt. Wir haben also bei unseren drei adrenalinpotenzierenden Medikamenten eine Verbesserung der psychischen Wachleistung zu verzeichnen.

Die Ausnahme bildet wiederum die cholinolytische Substanz Methixen. Hier kommt es sowohl im aufsteigenden als auch im absteigenden Verfahren zu deutlichen Senkungen der Flimmerwerte und damit zu einer psychischen Ermüdung.

Perlen einfädeln

In diesem Test zeigen sich unter der Behandlung mit allen vier Medikamenten so starke Schwankungen, daß angenommen werden muß, daß die beiden interferierenden und miteinander konkurrierenden Faktoren, die unter der Medikation auftretende Zittrigkeit und die Steigerung der psychomotorischen Koordinationsfähigkeit und damit die Geschwindigkeit der Fingerbewegungen sich gegenseitig aufheben. Die leichte Steigerung der Geschwindigkeit, mit der die Aufgabe ausgeführt wurde, und die unter der Behandlung mit Substanz B sogar signifikant wurde, dürfte auf Lerneffekte zurückzuführen sein. Dennoch muß gerade bei Substanz B die Frage gestellt werden, ob nicht doch bei einer im Schreibtest festgestellten Zittrigkeit eine Steigerung der motorischen Koordination erfolgt ist und dadurch, wie angeführt, die Geschwindigkeit gesteigert wurde.

Schreibtest

Wir möchten vorausschicken, daß sich lediglich unter der Einwirkung von Methixen eine Veränderung der Buchstabenhöhe ergab und werden sie aus diesem Grunde nur dort erwähnen.

Substanz C:

Zeilenlänge	Tag 3:	gleich:	31 %
		länger:	25 %
		kürzer:	44 %
	Tag 5:	gleich:	18 %
		länger:	18 %
		kürzer:	64 %
	Tag 10:	gleiche Verhältnisse wie am Tag 5	
	Tag 20:	gleich:	18 %
		länger:	13 %
		kürzer:	79 %

Wir finden also unter der Medikation mit Substanz C eine signifikante Verkürzung der Zeilenlänge gegenüber dem Schreibtest vor der Behandlung. Interessanterweise haben diejenigen Patienten, bei denen die Zeilenlänge vergrößert wurde, diese vom Tag 3 bis zum Tag 20 beibehalten.

Beurteilung der Schrift:

Wie schon bei der Besprechung des Schreibtests erwähnt, verfügten alle unsere Patienten über ein normales Schreibvermögen. Daher war auch das Schriftbild vor der Behandlung weitgehend normal. Schon am 3. Behandlungstag zeigten 5 von 16 Patienten ein auffälliges Engerwerden der Schrift, während bei einem Patienten schon eine Zittrigkeit auftrat.

Am 5. Behandlungstag war die Schrift bei der Hälfte der Patienten eingeengt, bei zwei weiteren zeigte sich Zittrigkeit.

Am 10. Behandlungstag zeigten sechs Patienten eine Einengung, drei Zittrigkeit, bei einer Patientin waren die extrapyramidalen Symptome so stark geworden, daß sie den Vierzeiler nicht zu Ende schreiben konnte. Dieses Verhältnis war am 20. Behandlungstag exakt das gleiche.

Auch bei Beurteilung des Schriftbildes treten unter der Behandlung mit Substanz C signifikant extrapyramidale Symptome auf.

Substanz B:

Hier ist die graduelle Veränderung der Zeilenlänge nicht exakt zu beurteilen, da am Tag 20 der Behandlung über die Hälfte der Patienten den Vierzeiler nicht voll ausschreiben konnte oder gänzlich unfähig war zu schreiben. Schon am 3. Tag zeigten 60 % der Patienten eine Schrifteinengung, 40 % waren dazu noch zittrig, am 5. Tag zeigten 40 % eine Einengung, 40 % Zittrigkeit, 20 % mußten abbrechen. Am 10. Tag konnten 40 % überhaupt nicht mehr schreiben, die übrigen zeigten Einengung und Zittrigkeit, am 20. Tag zeigten 20 % Einengung, 20 % Zittrigkeit, der Rest war - wie oben schon angeführt - unfähig, den Vierzeiler zu beenden bzw. unfähig, überhaupt zu schreiben.

Substanz A:

Zeilenlänge:	Tag 3:	gleich:	43 %
		kürzer:	57 %
	Tag 5:	gleich:	14 %
		kürzer:	86 %

Tag 10 und Tag 20: gleiche Verhältnisse wie am Tag 5, mit der Ausnahme, daß am Tag 10 eine Patientin unfähig wurde, zu schreiben.

Beurteilung der Veränderungen:

Am Tag 3 zeigten noch 70 % der Patienten ein normales Schriftbild, der Rest war zittrig. Am Tag 5 war nur noch bei 43 % die Schrift normal, bei 28,5 % eingeengt, bei der gleichen Anzahl zittrig. Am Tag 10 waren 14 % unfähig zu schreiben, 14 % zeigten ein normales Schriftbild, der Rest war eingeengt oder zittrig. Am Tag 20 zeigte sich kein normales Schriftbild mehr. 14 % waren wiederum unfähig zu schreiben, 30 % zittrig, bei dem Rest war die Schrift eingeengt.

Methixen

Zeilenlänge:	Tag 3:	gleich:	40 %
		länger:	60 %
	Tag 5:	gleich:	20 %
		länger:	80 %

Zeilenlänge: Tag 10: gleich: 40 %
länger: 60 %

Tag 20: gleiche Verhältnisse wie am Tag 10.

Der Vergleich mit der Zeilenlänge vom Vorbefund zeigt, daß diese bis zum Tag 5 kontinuierlich größer wird. Am Tag 10 ist sie gleich groß wie am Tag 5, am Tag 20 kleiner als am Tag 10, aber immer noch größer als am Tag vor der Behandlung.

Völlig entsprechend der Zeilenlänge werden unter Methixen die Buchstaben höher, was mit dem Antiparkinsoneffekt des Medikamentes zusammenhängen dürfte.

Beurteilung der Veränderungen:

Die an und für sich großzügige Entwicklung des Schriftbildes, wie man sie aus obigen Angaben annehmen könnte, ist bei der groben Betrachtung nicht einwandfrei festzustellen. Die Veränderungen von Zeilenlänge und Buchstabenhöhe fallen erst auf, wenn man die beschrifteten Blätter übereinanderlegt und die Schriften miteinander vergleicht.

Wir können im Schreibtest die graduelle Unterschiedlichkeit unserer Prüfsubstanzen hinsichtlich ihrer Tetrabenazin-antagonistischen Wirkung wiedererkennen. Methixen, das als einzige Substanz nur auf den Rigor

der Tetrabenazinkatalepsie wirkt, provoziert eine großzügige Entwicklung des Schriftbildes, Substanz B, der stärkste Tetrabenazinantagonist, ruft ausgesprochen starke extrapyramidale Symptome hervor, Substanz C und Substanz A, schwächere Antagonisten im Tetrabenazintest, bewirken auch schwächere extrapyramidale Symptome.

5 Klinische Untersuchungen

Insgesamt wurden von uns 32 Patienten mit 4 neuartigen antidepressiven Substanzen behandelt:

7 mit Substanz A,
4 mit Substanz B,
16 mit Substanz C und
5 mit Methixen.

Im folgenden soll eine kurze Anamnese unserer Patienten in tabellarischer Weise angeführt werden.

5.1 Allgemeine Anamnese:

Aufnahme in die Klinik durch:

Hausarzt:	10
Nervenarzt:	16
NK Homburg:	5
selbst:	1

Zivilstand:

ledig:	2
verheiratet:	26
verwitwet:	4

eigene Kinder:

keine:	5
ein Kind:	9
zwei Kinder:	10
drei Kinder:	5
vier Kinder:	2
fünf Kinder:	1

Konfession:

r.-katholisch:	20
protestantisch:	10
andere christl. Religion:	1
unbekannt	1

aufgewachsen in:

Großstadt	3
Kleinstadt	9
auf dem Lande	20

Schulbildung:

Volksschule	28
höhere Schule	2
Abitur	2

Berufsausbildung:

keine	16
angelernt	5
Lehre	8
Fachschule	1
Hochschule	2

Stellungnahme zum Beruf:

unbekannt	2
positiv	20
indifferent	5
negativ	5

Familienanamnese:

psychische Erkrankungen in der Familie:

keine	4
gleicher Art	4
ja, nicht bestimmbar	2
unbekannt	22

Krankheitsanamnese:

prämorbide Persönlichkeitszüge:

still	9
verstimmbar	3
andere	1
keine Angaben	17

besondere psychische oder soziale Störungen:

keine	29
Alkoholabusus/Sucht	1
Sedativa-Analgetika-Abusus/Sucht	1
Verwahrlosung	1

frühere Erkrankungen:

chron. körperliche Leiden oder Residuen	7
endokrine Erkrankungen	1 (fraglich)
frühkindliche Hirnschäden	0
cerebrale Anfälle	0
Schädel-Hirntraumen	0
cerebrale Durchblutungsstörungen	0
entzündl. tox. Hirnerkrankungen ohne Folgen	1
andere Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung	0

frühere psychische Störungen:

Episoden sehr ähnlicher Art und zwar:

eine	3
zwei	3
drei	1
mehr als drei	15

Episoden teilweise ähnlicher Art:

eine	1
zwei	0
drei	0
mehr als drei	1

Anzahl der Aufnahmen in die Klinik:

keine	18
eine	5
zwei	5
drei	4

Verlaufsform:

Ersterkrankung	12
intermittierend	19
progressiv	1

Remissionsgrad:

Vollremission	10
Teilremission	9
keine Remission	1

Charakteristik der aktuellen Erkrankung:

Belastung drei Monate vor Beginn:

somatisch	1
psychisch	9
keine	22

Dauer bis zur Aufnahme:

unbekannt	4
weniger als eine Woche	0
weniger als ein Monat	4
weniger als 6 Monate	9
weniger als ein Jahr	7
mehr als ein Jahr	8

Entwicklung bis zum Höhepunkt:

unbekannt	12
weniger als eine Woche	3
weniger als ein Monat	3
weniger als 6 Monate	5
mehr als 6 Monate	9

Symptomatik:

abnehmend	0
gleich	26
zunehmend	3
unbekannt	3

jetzige Vorbehandlung:

keine	1
ambulant	28
stationär	3

5.2 Psychischer Befund

Der psychische Befund wurde von uns am Tag vor der Behandlung sowie am 1., 3., 5., 10., 20. und 30. Tag erhoben, und zwar nach einer vorher aufgestellten Liste von psychischen Symptomen, um die Gewähr zu haben, daß jedem Patienten an jedem Untersuchungstag die gleichen Fragen nach der Symptomatik seiner Krankheit gestellt würden.

Die von uns erfragten Krankheitssymptome waren, grob eingeteilt, folgende:

Bewußtseinsstörungen
Orientierungsstörungen
Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen
Formale Denkstörungen
Überwertige Ideen, Zwänge, Phobien
Wahnsymptome
Sinnestäuschungen
Ich- und Persönlichkeitsstörungen
Psychomotorische Störungen
Sprachzerfall, Neologismus
Störungen des Trieb- und Sozialverhaltens.

Außerdem fragten wir nach Verlaufsbesonderheiten, vor allem nach Tagesschwankungen.

Es würde zu weit führen, hier alle Symptome und ihre Häufigkeit zu bringen. Daher seien nur die genannt, die für die endogene Psychose des depressiven Formenkreises am wichtigsten sind, und die uns dann später bei der Be-

sprechung des Symptom - Remissions - Quotienten wieder begegnen werden

Konzentrationsstörungen

gehemmt
Hypochondrie
Zwangsdenken
Schuldwahn
hypochondrischer Wahn
Gefühllosigkeit
Störung der Vitalgefühle
deprimiert
verzweifelt
ängstlich
innerlich unruhig
jammerig
Insuffizienzgefühl
Schuldgefühl
Entfremdungserlebnis
antriebsgehemmt
Kontakt vermindert
Krankheitsgefühl
Mangel an Krankheitsgefühl
Suicidtendenzen.

In gleicher Weise verfuhren wir mit dem anamnestisch zu erhebenden somatisch-vegetativen Befunden. Als häufigste Symptome seien hier genan

Einschlafstörungen
Durchschlafstörungen
verkürzte Schlafdauer
Appetitverminderung.

5.3 Symptom - Remissions - Quotient

Das Dokumentationsverfahren nach dem AMP-System erlaubt die Ermittlung eines sogenannten Remissionsquotienten für einzelne psychopathologische Merkmale. Es kann auf diese Weise das statistische Verlaufsprofil unter dem Einfluß eines bestimmten therapeutischen Verfahrens ermittelt werden, wie es sich in der Stichprobe darstellt. Dieser Remissionsquotient (RQ) ist ein Maß für die Häufigkeit des betreffenden Symptoms in der Stichprobe vor Behandlungsbeginn; somit bleibt dieser Quotient gleich 1, solange sich die Symptomhäufigkeit im Vergleich zum Ausgangsbefund nicht verändert, er wird kleiner als 1 bei einer Rarefizierung der Symptomhäufigkeit und steigt über 1 bei Vergrößerung der Symptomhäufigkeit. Nach unseren Erfahrungen kann die Wirkung eines therapeutischen Prinzips auf ein bestimmtes Symptom dann als gut bezeichnet werden, wenn der Remissionsquotient im Verlaufe der 3. Behandlungswoche unter 0,5 absinkt (SCHMITT) (45).

5.4 Substanz C:

Psychischer Befund bei Aufnahme:

	fraglich	leicht	mittel	schwer
Konzentrationsstörungen	-	3	1	-
gehemmt	-	-	2	2
Hypochondrien	-	-	1	-
Verarmungswahn	-	-	-	1
Stör. der Vitalgefühle	-	2	10	2
deprimiert/traurig	1	1	7	7
hoffnungslos/verzweifelt	-	-	2	2
ängstlich	-	1	5	1
innerlich unruhig	-	-	5	-
klagsam/jammerig	-	-	2	-
Insuffizienzgefühle	-	-	9	1
Schuldgefühl	-	-	-	1
antriebsgehemmt	-	1	7	1
Kontaktverminderung	-	1	-	-
Krankheitsgefühl	-	1	1	-
Suicidtendenzen	-	1	-	1

Somatisch-vegetativer Befund bei Aufnahme:

	fraglich	leicht	mittel	schwer
Einschlafstörungen	-	2	9	1
Durchschlafstörungen	-	-	4	-
Appetitverminderung	-	1	6	1
Kopfdruck oder ähnliches	-	2	8	2
Herzsensationen	-	-	3	-
Schwindel	-	1	2	-

Konstitutionstypus:

leptosom	2
lepto-athletisch	1
athletisch	1
athleto-pyknisch	5
pyknisch	6
dysplastisch	-

Alle unsere Patienten wurden stationär behandelt. Von der Substanz C erhielten sie nach einschleichender Dosierung: 60 mg/die.

Andere Medikamente wurden zusätzlich nicht verabreicht. Nach 30 Tagen konnte bei 5 Patienten ein sehr guter, bei 5 Patienten ein befriedigender und bei 6 Patienten kein Erfolg verzeichnet werden. Nach 30 Tagen voll arbeitsfähig waren nur 3 Patienten. Drei weitere waren beschränkt arbeitsfähig.

Symptom - Remissions - Quotient bei Substanz C:

Gute Wirkung zeigte die Substanz C bei folgenden psychischen und vegetativ-somatischen Symptomen:

Konzentrationsstörungen
Deprimiertheit
innerliche Unruhe
Ängstlichkeit
Insuffizienzgefühl
Antriebsgehemmtheit
Suicidtenzen
Einschlafstörungen

Appetitmangel
Kopfdruck
Herzsensationen (nach vorübergehendem Anstieg)
Schwindel

Keine oder schlechte Wirkung zeigte Substanz C bei:

Verarmungswahn
Verzweiflung
Jammerigkeit
Schuldgefühl
Durchschlafstörungen

Substanz B:

Psychischer Befund bei Aufnahme:

	fraglich	leicht	mittel	schwer
Konzentrationsstörungen	-	-	1	-
gehemmt	-	-	1	-
Stör. der Vitalgefühle	-	-	3	-
deprimiert/traurig	-	-	-	4
hoffnungslos/verzweifelt	-	-	1	2
ängstlich	-	1	-	-
innerlich unruhig	-	-	1	-
Insuffizienzgefühle	-	-	2	-
antriebsgehemmt	-	-	2	2
Suicidtendenzen	-	-	2	-

Somatisch-vegetativer Befund bei Aufnahme:

	fraglich	leicht	mittel	schwer
Einschlafstörungen	-	-	4	-
Appetitverminderung	-	-	2	1
Kopfdruck	-	-	2	-
Herzsensationen	-	-	3	-
Schwindel	-	-	1	-

Konstitutionstypus:

leptosom	1
lepto-athletisch	1
athletisch	-
athleto-pyknisch	2
pyknisch	-
dysplastisch	-

Auch diese Patienten wurden alle stationär behandelt. Sie erhielten von der Substanz B nach einschleichender Dosierung 300 mg/die.

Andere Medikamente wurden zusätzlich nicht verabreicht. Ein Patient zeigte nach 30 Tagen einen befriedigenden Erfolg. Bei den anderen Patienten war kein Erfolg festzustellen. Nach 30 Tagen war keiner der mit Substanz B behandelten Patienten arbeitsfähig. Während der Behandlung traten folgende, vor Behandlungsbeginn nicht vorhandene, Symptome auf:

Durchschlafstörungen, Übelkeit, Erbrechen.

Symptom-Remissions-Quotient bei Substanz B:

Bei keiner der vor der Behandlung vorhandenen Symptome zeigte die Substanz eine gute Wirkung. Signifikant zugenommen hat das Symptom Kopfdruck (Nausea). Andere Symptome, wie z. B. Störung der Vitalgefühle, Deprimiertheit, Insuffizienzgefühl und Antriebshemmung, nahmen vorübergehend stark zu.

Substanz A:

Psychischer Befund bei Aufnahme:

	fraglich	leicht	mittel	schwer
Konzentrationsstörungen	-	-	1	-
Gefühl d. Gefühllosigkeit	-	-	-	1
Stör. der Vitalgefühle	-	-	-	1
deprimiert/traurig	-	-	3	4
ängstlich	-	-	1	-
innerlich unruhig	-	1	1	-
Insuffizienzgefühl	-	-	-	1
antriebsgehemmt	-	-	4	-

Somatisch-vegetativer Befund bei Aufnahme:

	fraglich	leicht	mittel	schwer
Einschlafstörungen	-	-	6	1
Durchschlafstörungen	-	-	1	-
Appetitverminderung	-	-	4	-
Übelkeit	-	-	2	-
Kopfdruck	-	-	2	-
Herzsensationen	-	-	2	-

Konstitutionstypus:

leptosom	2
lepto-athletisch	2
athletisch	-
athleto-pyknisch	1
pyknisch	2
dysplastisch	-

Substanz A wurde in folgender Dosierung gegeben: 300 mg/die.

Daneben wurde diesen Patienten keine anderen Medikamente verabreicht. Zwei Patienten zeigten nach 30 Tagen einen guten, drei Patienten einen befriedigenden und zwei Patienten keinen Behandlungserfolg. Nach 30 Tagen voll arbeitsfähig war keiner dieser Patienten.

Symptom - Remissions - Quotient bei Substanz A:

Gute Wirkung zeigte die Substanz A bei folgenden psychischen und somatisch-vegetativen Symptomen:

Deprimiertheit
innere Unruhe (nach vorübergehender Zunahme)
Antriebshemmung
Einschlafstörungen
Appetitlosigkeit
Kopfdruck
Herzsensationen (nach vorübergehender Zunahme).

Keinen Erfolg zeigte die Substanz A bei folgenden Symptomen:

Konzentrationsstörungen (vorübergehende Zunahme)
Gefühl der Gefühllosigkeit
Störung der Vitalgefühle (starke Zunahme bis Tag 10)
Insuffizienzgefühl
Durchschlafstörungen (starke Zunahme bis Tag 5)

Methixen:

Psychischer Befund bei Aufnahme:

	fraglich	leicht	mittel	schwer
Konzentrationsstörungen	-	-	1	-
ratlos	-	-	1	-
Stör. der Vitalgefühle	-	-	2	3
deprimiert/traurig	-	-	-	5
hoffnungslos/verzweifelt	-	-	1	1
innerlich unruhig	-	-	2	1
Insuffizienzgefühl	-	-	2	-
affektlabil	-	-	2	-
antriebsgehemmt	-	-	3	-

Somatisch-vegetativer Befund bei Aufnahme:

	fraglich	leicht	mittel	schwer
Einschlafstörungen	-	-	5	-
Appetitverminderung	-	2	1	1
Übelkeit	-	-	1	-
Erbrechen	-	-	1	-
Kopfdruck/ähnliches	-	-	3	-
Herzsensationen	-	-	1	-
Schwindel	-	-	1	-

Konstitutionstypus:

leptosom	-
lepto-athletisch	1
athletisch	-
athleto-pyknisch	2
pyknisch	2
dysplastisch	-

Dosierung:

Neben Methixen wurden diesen Patienten keine anderen Medikamente verabreicht. Der Erfolg nach 30 Tagen konnte bei 2 Patienten als gut, bei 3 Patienten als befriedigend bezeichnet werden. Nach 30 Tagen war allerdings keiner der mit Methixen behandelten Patienten voll arbeitsfähig. Bei zweien bestand beschränkte, bei drei Patienten keine Arbeitsfähigkeit nach diesem Zeitraum.

Neu aufgetretene Symptome waren: Ängstlichkeit bei einem Patienten, und zwar am 5. Tag, sowie Mundtrockenheit bei 2 Patienten am 3. Tag. Beide Symptome bildeten sich jedoch nach dem 10. Behandlungstag wieder zurück.

Symptom - Remissions - Quotient bei Methixen:

Gute Wirkung zeigte Methixen bei folgenden psychischen und somatisch-vegetativen Symptomen:

Konzentrationsstörungen
Insuffizienzgefühl
Antriebshemmung
Affektlabilität
Einschlafstörungen
Appetitverminderung.

Eine nicht ausreichende Wirkung hatte Methixen bei folgenden Symptomen

Störung der Vitalgefühle
Deprimiertheit
Verzweiflung.

Es muß jedoch hinzugefügt werden, daß auch diese Symptome in ihrer Stärke deutlich gemindert wurden. Dieser Abbau genügt aber nicht den Bedingungen, die eingangs an den Symptom-Remissions-Quotienten gestellt wurden.

5.5 Verlaufsbeobachtung des Symptom-Remissions-Quotienten von Tag 0 - Tag 30:

Substanz C

Bei der Substanz C finden wir eine signifikante Abnahme des Symptom-Remissions-Quotienten von Tag 1 bis Tag 5. Dann steigt er zwischen Tag 5 und Tag 10 wieder an, um dann bis Tag 30 auf Werte abzufallen, die einen guten Rückbildungserfolg der Symptome bedeuten.

Vergleicht man nun diesen Kurvenverlauf mit den Ergebnissen anderer Tes

so findet man eine auffallende Parallelität.

Beim Adrenalin-Histamin-Hauttest: anfängliche Steigerung der anämischen Zone am 3. Behandlungstag und Verkleinerung der hyperämischen Zone am gleichen Tag.

Im Kreislauffunktionstest fanden wir bei den Verlaufsprofilen von Blutdruck und Frequenz am 5. Tag der Behandlung einen ersten Höhepunkt, einen Abfall zum 10. Tag und einen erneuten Anstieg zum 20. bzw. 30. Tag.

Das gleiche Bild erkennen wir auch beim Gesamteiweiß und beim Albumin-Globulin-Quotienten.

Es ist also auffallend, daß bei der Substanz C die Änderung der vegetativen Tonuslage des Organismus parallel geht mit dem Verlaufsbild des Symptom-Remissions-Quotienten.

Substanz B

Insgesamt fanden wir bei dieser Substanz eine schlechte oder überhaupt keine Remission der Symptome. Interessant ist dennoch eine deutliche Verschlimmerung des Zustandsbildes unserer Patienten an den ersten Behandlungstagen. So ist es auch nicht verwunderlich, daß der Kreislauffunktionstest gerade am 3. Tag einen Gipfel zeigt mit Anstieg der Pulsfrequenz und des diastolischen Blutdruckes bei einer Senkung der RR Amplitude.

Substanz A

Das Verlaufsbild des Symptom-Remissions-Quotienten - der ja hier den Anforderungen, die man an ein Antidepressivum stellt, nicht genügt - ist sehr uneinheitlich, so daß man keine Rückschlüsse auf das Verhalten anderer Tests ziehen kann.

Methixen

Auch hier war der Kurvenverlauf des Symptom-Remissions-Quotienten sehr uneinheitlich und wie schon zu erwarten, die antidepressive Wirkung unzureichend. Gerade die Erscheinungen, die wir bei Patienten mit endogener Depression als besonders charakteristisch ansehen, wie Störung der Vitalgefühle, Deprimiertheit und Verzweiflung, wurden zwar gemindert, blieben aber über den Werten, die nach gültigen Erfahrungen eine gute Wirkung des Präparates bedeuten.

Betrachten wir nun abschließend die Verläufe der durchgeführten Tests und des Symptom-Remissions-Quotienten der einzelnen Prüfsubstanzen, so zeigt sich, daß wir einzig bei der Substanz C neben ihrer guten antidepressiven Wirkung eine Parallelität der Kurven finden; eine enge Beziehung also zwischen der Änderung der vegetativen Tonuslage des Organismus und der Rückbildung der depressiven Symptomatik. Vergleicht man nun diese Feststellung mit den Ergebnissen der Tierversuche, so sehen wir, daß die Substanz C in ihrer Wirkung weder rein cholinolytisch, noch rein katecholaminpotenzierend ist. Sie vereinigt vielmehr beide Kompon

in einem bestimmten Verhältnis.

6 Diskussion

Im Tierversuch zeigen alle vier Substanzen Eigenschaften, die von einem Antidepressivum erfahrungsgemäß gefordert werden müssen. Diese Pharmaka besitzen vorwiegend aktivierende (tetrabenazinhemmende), zentral anticholinerge und/oder noradrenalinpotenzierende Wirkung, entfalten jedoch nur eine schwache oder praktisch keine neuroleptische Potenz. Die im Tierversuch gemessenen vegetativen Eigenschaften können nicht unbedingt mit den beim Menschen gewonnenen verglichen werden, da sich im Tierversuch mehr die akut einsetzende, beim Menschen aber mehr die chronische Wirkung der Medikation darstellt. Somit spiegeln sich beim Menschen hauptsächlich die Neueinstellung und der provozierte Antagonismus beider vegetativer Regelpartner in den Testergebnissen wider.

In den ersten Tagen zeigen die mit Substanz B behandelten Patienten eine äußerst starke, subjektiv als sehr unangenehm empfundene, psychische Erregung und körperliche Unruhe. Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich, da Substanz B im Tierversuch eine sehr starke, zentral erregende und periphere Katecholaminpotenzierung aufwies, bei fehlender anticholinerger Wirkung. Bei Betrachtung des weiteren Verlaufs wäre ein Insuffizientwerden des ergotropen und eine überschießende Reaktion des trophotropen Systems

(Übelkeit, Erbrechen, delirante Symptome) zu diskutieren.

Die Substanz C, in ihrem pharmakologischen Wirkungsspektrum zwischen Imipramin und Desipramin stehend, zeigt starke zentral erregende und katecholaminpotenzierende bei mittelstarker cholinolytischer Wirkung. Bei dieser Substanz fehlt, im Gegensatz zu Substanz B, eine als unangenehm empfundene erregende und enthemmende Eigenschaft. Es kommt zwischen dem 5. und 10. Tag zu einer Aufhellung der psychopathologischen Symptome. Auffallend ist, daß es nach diesem initialbetonten antidepressiven Effekt wieder zu einer vorübergehenden Verschlechterung zwischen dem 10. und 20. Tag mit anschließender endgültiger Rückbildung dieser Symptome kommt. Dieser Verlauf deckt sich mit den Kurven der Ergebnisse der vegetativen Tests. Aus diesem Grunde muß man annehmen, daß es auch hier zu einer Gegenregulation kommt, der allerdings kein Insuffizientwerden folgt, sondern im Gegenteil eine Erholung und Neueinregulierung beider vegetativer Partner.

Substanz A zeigte weder in den vegetativen Tests noch hinsichtlich der Aufhellung der psychopathologischen Symptome eindeutige oder ausreichende Wirkung. Es kam über die ganze Testperiode hin zu einer leichten sympathicotropen Grundeinstellung, die indessen nicht stark genug war, um statistisch signifikant zu werden. Auch im Tierversuch zeigten sich nur relativ leichte zentral erregende und peripher katecholaminpotenzierende Effekte bei fehlenden anticholinergen. Insgesamt hat diese

Substanz eine zu geringe Eigenwirkung, um als Antidepressivum zu gelten.

Methixen hat bei seinen ausgeprägt schwachen, zentral erregenden und peripher katecholaminpotenzierenden Wirkungen sehr starke cholinolytische Effekte. Diese nur schwach erregende Wirkung reichte, wie bei der Substanz A, zwar aus, die typisch depressiven Symptome geringgradig zu bessern, aber nicht dazu, sie zur Rückbildung zu bringen.

Wir sehen daraus, daß ein rein cholinolytisch wirkendes Pharmakon als Antidepressivum die Anforderungen, die an ein Antidepressivum gestellt werden müssen, nicht erfüllt. Ebensowenig befriedigt in dieser Hinsicht eine Substanz mit nur katecholaminpotenzierender Wirkung, da hierbei die somatischen Begleitwirkungen den antidepressiven Effekt stören oder die Psychosen in paradoxem Sinne beeinflussen können. Diese Nebenwirkungen können offensichtlich durch cholinolytische Eigenschaften abgeschwächt oder ganz zum Verschwinden gebracht werden.

Als logische Schlußfolgerung erscheint uns die Forderung nach einem Medikament, das beide Eigenschaften in einer idealen Mischung vereint. Weiterhin wäre ein langsamer kontinuierlicher Abbau der depressiven Symptomatik wünschenswert, da ein zu starker initial betonter Effekt offensichtlich im weiteren Verlauf zu einer Gegenregulation führt, die unter Umständen einen Rückfall oder eine Verschlimmerung bringt.

Daß wir in der Substanz C, die in unserer Testreihe die stärkste antidepressive Wirkung zeigte, noch nicht dieses ideale Medikament gefunden haben, zeigt die Gegenregulation zwischen dem 10. und 20. Tag. Theoretisch müßte die Substanz C einen noch stärkeren cholinolytischen Effekt in Relation zu ihrem katecholaminpotenzierenden aufweisen.

7 Zusammenfassung

Es sollte bei Antidepressiva ein Abhängigkeitsverhältnis der Substanzwirkung im Tierversuch mit dem Einfluß auf das menschliche Vegetativum und der Symptomrückbildung bei endogenen Depressionen gefunden werden. Der gemeinsame Verknüpfungspunkt dieser drei Eigenschaften von Antidepressiva liegt in ihrer zentral anticholinergen und/oder noradrenalinpotenzierenden Wirkung. Es galt weiterhin die Hypothese zu überprüfen, daß es möglicherweise zwei Zugangswege zur Therapie endogener Depressionen gibt, oder ob das Pharmakon diese beiden Komponenten in einem bestimmten Verhältnis aufweisen muß, um eine optimale antidepressive Wirkung zu entfalten.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurden Testsubstanzen ausgesucht, die sich hinsichtlich dieses Mischungsverhältnisses möglichst deutlich voneinander unterschieden. Weiterhin sollten diese Substanzen keine chemische Über-

einstimmung mit den bekannten trizyklischen Antidepressiva aufweisen, um einen eventuell anders gearteten Effekt auf die depressive Symptomatik als den noradrenalinpotenzierenden und cholinolytischen weitgehend auszuschließen.

Wir stützten uns auf die tierpharmakologischen Ergebnisse der Arzneimittelfirmen und testeten das Vegetativum unserer Patienten vor und während der Medikation. Weiterhin hielten wir den Verlauf der Rückbildung der psychopathologischen Symptomatik fest, der mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung statistisch ausgewertet wurde.

Dabei kamen wir zu folgendem Ergebnis:

1.) Ein im Tierversuch rein cholinolytisch wirkendes Pharmakon genügt nicht zur Aufhellung der depressiven Symptomatik.

2.) Ein rein katecholaminpotenzierendes Pharmakon ist mit so großen Nebenwirkungen behaftet, daß ein antidepressiver Effekt nicht oder nur gering zum Vorschein kommt.

3.) Als logische Schlußfolgerung erscheint, ein Medikament zu fordern, das beide Eigenschaften in einem noch zu findenden idealen Mischungsverhältnis in sich vereint.

4.) Weiterhin wäre ein langsamer, kontinuierlicher Abbau der depressiven Symptomatik wünschenswert, da ein zu starker initial betonter

Effekt offensichtlich im weiteren Verlauf zu einer Gegenregulation führt, die unter Umständen einen Rückfall oder gar eine Verschlimmerung nach sich zieht.

8 Literatur

1) ARTNER, J. u. HAUSER, G.: Das neurovegetative Nervensystem. Fortschritte der Geburtshilfe u. Gynäkologie, Vol. 10

2) BAUM, F.: Jahreszeitliche Schwankungen im Auftreten vegetativer Syndrome und damit zusammenhängende EKG-Befunde. Ärztl. Wschr. 9, 179-182 (1954)

3) BAYREUTHER, H. u. RADTKE, H.: Klinische Erfahrungen bei der Reserpinbehandlung schizophrener Psychosen unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen somatischen Befunden und Elektroencephalogramm. Arch. psychiat. Nervenkr. 198, 158-180 (1958)

4) BENTE, D. u. HOFFMEISTER, F.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung psychotroper Stoffe auf das EEG von Tier und Mensch. Neuro-Psychopharmacology Ed.: D. BENTE, P. B. BRADLEY, Vol. 4. Amsterdam: Elsevier 1965

5) BREITMANN, G.: Über die Adrenalin-Histamin-Reaktion als funktionelle Probe bei vegetativen und endokrinen Störungen. Wien. klin. Wschr. 50, 193-194 (1937)

6) BRÜCKE, v. u. HORNYKIEWICZ: Pharmakologie der Psychopharmaka. Springer-Verlag 1966

7) BUNGART, G.: Über Determinanten differentieller psychischer Effekte phrenotroper Substanzen. Inauguraldissertation, Universität des Saarlandes (1967)

8) CONRAD, K.: Der Konstitutionstypus. Springer-Verlag 2. Aufl. (1963)

9) CONRAD, K. u. OTT, B.: Über die somatometrische Bestimmung des Konstitutionstypus. Ann. univ. sarav. med. 2, 275 (1954)

10) DELIUS, L. u. REINDELL: Neuere klinische Untersuchungsergebnisse über Physiologie und Pathologie der Regulation des Kreislaufs und der Herzdynamik.
Klin. Wschr. 27, 1-5 (1949)

11) FERNER, H.: Das hyperglykämisierende Prinzip des Pankreas, sowie Gefäßverhältnisse und Innervation der Inseln.
Acta neuroveg. IX 46-60 (1954)

12) FEYRTER, F.: Über das Inselorgan und seine vegetative Innervation.
Acta neuroveg. IX 44-46 (1954)

13) FRIEDEL, B.: EEG-Befunde bei Anwendung moderner Psychopharmaka und ihre Bedeutung für die Interpretation ihrer Wirkungsweise.
Med. Welt: 1350-1355 (1960)

14) FROWEIN u. HARRER: Vegetative und endokrine Testmethoden.
Urban und Schwarzenberg (1957)

15) FÜNFGELD, E. W.: Vigorimeter: Zur Kraftmessung der Hand und zur Simulationsprüfung.
Dtsch. med. Wschr. 91, 2214-2216 (1966)

16) HAASE, H. J.: Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw. Largactil-Dauerbehandlung.
Nervenarzt 25, 486-492 (1954)

17) HAASE, H. J.: Neuroleptica, Tranquilizer und Antidepressiva in Klinik und Praxis.
Janssen, GmbH, Düsseldorf (1966)

18) HACKER, W.: Zur Methodik der Bestimmung von Belastungswirkung mittels der Flimmerverschmelzungsfrequenz.
Psych. neur. med. Psychol. 327-345 (1958)

19) HEINECKER, R.: EKG-Fibel
Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)

20) HELMCHEN und KÜNKEL: Der Einfluß von EEG-Verlaufsuntersuchungen unter psychiatrischer Pharmakotherapie auf die Prognostik von Psychosen.
Archiv für Psychiatrie 205, 1-18 (1964)

21) HILDEBRANDT, G.: Über die rhythmische Funktionsordnung von Puls und Atem.
Zschr. klin. Med. 150, 445 (1953)

Über den Tagesgang der Atemfrequenz.
Zschr. klin. Med. 150, 433 (1953)

22) HOCHREIN, M. u. SCHLEICHER, I.: Herzinsuffizienz und vegetatives Nervensystem.
Med. Klin. 46, 737 (1951)

23) HOFF, F.: Klinische Probleme der vegetativen Regulation und der Neuralpathologie.
Dtsch. med. Wschr. 77 (1952), 3: 65-69, 4: 112-115, 5: 146-150

24) HOFF, F.: Weißes Blutbild und vegetatives Nervensystem.
Klin. Wschr. 31, 417-421 (1953)

25) ILLIES, A.: Die Flimmerverschmelzungsfrequenz als Indikator der therapeutischen Wirkung antidepressiver Pharmaka.
Inauguraldissertation Universität d. Saarlandes (1967)

26) JANKE, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Abhängigkeit der Wirkung psychotroper Substanzen von Persönlichkeitsmerkmalen.
Frankfurt, Akademische Verlagsgesellschaft (1964)

27) KIELHOLZ: Einführung zum IV. Weltkongreß in Madrid 1966, 817

28) KLEINSCHMIDT: Zur Frage des sympathicotonen EKG.
Klin. Wschr. 26, 628-630 (1948)

29) KOMIJA: Zentralnervöse Regulation des Blutbildes.
Thieme, Stuttgart (1956)

30) KOPTAGEL, G.: Der Adrenalin-Histamin-Hauttest bei Schizophrenen unter Pharmakotherapie.
Arch. psychiat. 209, 38-52 (1967)

31) KÖTTER, L. u. SCHRADER, K. A.: Kurzzeitliche sportliche Belastung und Belastungserwartung in ihrer Wirkung auf die Flimmerverschmelzungsfrequenz bei 12 - 14jährigen Jungen.
Z. exp. angew. Psychol. 11, 288-300 (1964)

32) KUGLER, J.: Chemotherapie der Depression und EEG.
Wien. klin. Wschr. 72, 465-468 (1960)

33) LEIPERT, TH.: Die sympathico-adrenale Regulation des Zuckerstoffwechsels
Acta neuroveg. IX, 95-107 (1954)

34) MEYTHALER, F. u. KÜHNLEIN, G.: Zur Frage der sympathico-adrenalen Regulation des Zuckerstoffwechsels.
Acta neuroveg. IX, 108-117 (1954)

35) PLOOG, D.: Über den Einfluß der Schockbehandlung auf die Flimmerverschmelzungsfrequenz.
Acta neuroveg. 12, 405-420 (1955)

36) PLOOG, D.: Untersuchungen der Flimmerverschmelzungsfrequenz bei endogenen Depressionen.
Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 128, 350 (1954)

37) POLZIEN, P.: Erfassung latenter Regulationsstörung durch das psychische Belastungs-EKG.
Klin. Wschr. 30, 411 (1952)

38) REIN, H. u. SCHNEIDER, M.: Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag 1964

39) RIGOTTI: Le alterationi del ricambio glucidico nelle malattie mentali.
Acta neuroveg. Dtsch. Zusammenfassung IX, 228-229 (1954)

40) ROHKRÄMER: Hypoglykämie und ZNS.
Acta neuroveg. IX, 129-146 (1954)

41) SCHELLONG, F. u. LÜDERITZ, B.: Regulationsprüfung des Kreislaufs.
Steinkopf-Verlag, 2. Aufl. Darmstadt (1954)

42) SCHMIDTKE, H.: Über die Messung der psychischen Ermüdung mit Hilfe des Flimmertestes.
Psychol. Forschung 23, 409-462 (1949/51)

43) SCHMITT, W.: Vademecum psychopharmacologicum.
Verlag G. Braun, Karlsruhe (1968)

44) SCHMITT, W., HEINRICH, K., TAESCHLER, M.: Zur Frage der Korrelierbarkeit pharmakologischer und klinischer Daten.
Psychiat. neurol. Basel 154, 150-159 (1967)

45) SCHMITT, W.: Depressionsbehandlung mit dem Breitband-Antidepressivum Noxiptilin (Agedal^{R}). Therapeutische Berichte 41, 161-168 (1969)

46) SIMONSON u. BROZEK: zit. nach BUNGART (7)

47) UMBACH, W. u. SCHEFFEL, L.: Das EKG bei Störungen der zentralen vegetativen Regulation.
Acta neuroveg. XII, 421 (1955)

48) WACHHOLDER, K. u. BECKMANN, A.: Weißes Blutbild und vegetatives Nervensystem.
Klin. Wschr. 30, 1030-1034 (1952)

49) BROEREN, W. u. SCHMITT, W.: Das pharmakopsychologische Experiment als Beitrag zur pharmakopsychiatrischen Grundlagenforschung.
Nervenarzt 39 (1968) 497-506

ANHANG

Erläuterung der Spezialkarten

Spalte	Inhalt	Lochung
79/80	Kartenart	10 = Konstitution
		11 = Psychophysiologie
		12 = Labor
76-78	Medikamentenart	080 - 099
17	Untersuchungstag	0 = vor Beginn der Behandlung
		1 = am 1. Tag "
		2 = am 3. Tag "
		3 = am 5. Tag "
		4 = am 10. Tag "
		5 = am 20. Tag "
1/2	Klinik	immer 03
3-8	Nummer der Krankengeschichte	zur Identifizierung der einzelnen Lochkarten erforderlich
9	Geschlecht	1 = männl.; 2 = weiblich
10/11	Alter bei der Untersuchung	unverschlüsselt
12	Konstitutionstyp geschätzt	1 = pyknisch
		2 = pykno-athletisch
		3 = athletisch
		4 = lepto-athletisch
		5 = leptosom
		6 = dysplastisch
		7 = endokrine Sonderform
13-14	Metrikindex (Körpergröße, Brustbreite, Brusttiefe)	1 - 10: pyknisch-leptosom
15-16	Plastikindex (Acromienabstand, Hand- u. Unterarmumfang)	1 - 10: hypoplastisch-hyperplastisch

KARTE NR. 10 (KONSTITUTION)

Spalte	Inhalt	Lochung
18-21	Körpergewicht	unverschlüsselt in 100 g
22-24	Mundtemperatur	unverschlüsselt in 1/10° C
25-44	Schellong	
25-33	Kreislauf im Liegen	25 - 27: RR systolisch
		28 - 30: RR Amplitude
		31 - 33: Pulsfrequenz
34-42	Kreislauf nach Aufstehen	34 - 36: RR systolisch
		37 - 39: RR Amplitude
		40 - 42: Pulsfrequenz
43-44	Zeit bis zur Rückkehr zum Ausgangswert nach Wiederhinlegen	unverschlüsselt in 1/10 Min.
45-46	Puls-Atemquotient	unverschlüsselt
47-50	Adrenalin-Hauttest	Fläche der Zeitfunktionskurve
		in qmm / Minute
51-54	Histamin-Hauttest	Fläche der Zeitfunktionskurve
		in qmm / Minute
55-63	Vigorimeter	
55-57	1. Versuch	in kp / qcm
58-60	5. Versuch	
61-63	Differenz 1. - 5. Versuch	
64-69	Blutkörperchensenkungsgeschw.	
64-66	Wert nach der 1. Stunde	in mm
67-69	Wert nach der 2. Stunde	in mm
70-75	Reserve	

Karte Nr. 11 (Elektrophysiologie, optisch-motorische Koordination)

Spalte	Inhalt	Lochung
18-31	EKG	ausgemessen mit der Meßschablone d.Fa.Nestler
18-20	Frequenz	absolute Werte
21-22	absolute QT-Dauer	in 1/100 sec
23	relative " "	im Normbereich = 0, darüber = 1, darunter = 2
24-25	PQ - Dauer	in 1/100 sec
26-27	RR - Dauer	in 1/100 sec
28-29	QRS - Dauer	in 1/100 sec
30	Höhe P zum Tag 0	gleich = 0, höher = 1, niedriger = 2
31	Höhe P zum Vortag	gleich = 0, höher = 1, niedriger = 2
32-36	Reserve	bleibt frei
37-46	EEG	ausgem. mit der Meßschablone n.Prof. Schütz
37	Frequenz	0 = dysrhythmisch, 1 = delta u. teta
		2 = 8 u. verm. 7, 3 = 8 - 9,
		4 = 9 - 10, 5 = 10 - 11, 6 = 11 - 12
		7 = 10 - 11 u. verm. beta,
		8 = 11 - 12 u. verm. beta,
		9 = überwiegend 12 u. verm. beta
38	Amplitude	1 = 50 V, 2 = kleiner als 20,
		3 = überwiegend über 75 V
39	Regelmäßigkeit	1 = regelmäßig, 2 = leicht unregelm.
		3 = unregelmäßig, 4 = dysrhythmisch
40	Lidschlußreaktion	0 = negativ, 1 = positiv
41	HV-Reaktion	0 = keine, 1 = Aktivierung ohne Verlangsamung,
		2 = Aktivierung mit Verlangsamung,
		3 = Aktivierung mit Graphoelementen
42	pathol.Asymmetr.	0 = keine, 1 = rechts größer als links
		2 = links größer als rechts
43	spez.Graphoelem.	diffus / lokalisiert
		Spikes 1 / 2
		Spike-wave 3 / 4
		sharp wave 5 / 6
		parox.Entl. 7 / 8

KARTE NR. 11 (Fortsetzung)

Spalte	Inhalt	Lochung		
44	Veränderungen	1 = leichte AV, 2 = mäßige AV, 3 = schw		
		lokalisierte	rechts	links
		leichte	4	5
		mäßige	6	7
		schwere	8	9
45	Amplitudenver. zum Tag 0	0 = gleich, 1 = höher, 2 = niedrige		
46	" zum Vortag	" " "		
47-51	Reserve	bleibt frei		
52-54	Flimmern: Frequenz	absolute Zahlen		
55-57	" Verschmel. F.	" "		
58-60	Perlen einfädeln rechts	Zeit in sec.		
61-63	" " links	Zeit in sec.		
64-68	Schreibtest			
64	Zeilenlänge im Vergl. zum Tag 0	0 = gleich, 1 = länger, 2 = kürzer		
65	Zeilenlänge im Vergl. z. Vortag	0 = gleich, 1 = länger, 2 = kürzer		
66	Buchstabenhöhe zum Tag 0	0 = gleich, 1 = größer, 2 = kleiner		
67	Buchstabenhöhe zum Vortag	0 = gleich, 1 = größer, 2 = kleiner		
68	Beurteilung der Schrift	0 = normal, 1 = großzügig, 2 = gehemmt, 3 = zittrig, 4 = abgebrochen, 5 = unfähig		
69-75	Reserve	bleibt frei		

KARTE NR. 12 (LABORDIAGNOSTIK)

Spalte	Inhalt	Lochung
18-41	Blutbild	
18-19	Hämoglobin	Prozent des Sollwertes
20-21	Erythrozyten	100 000/cmm
22-23	Hämatokrit	Prozent
24-27	Leukozyten	100/cmm
28-29	Neutrophile	Prozent der Gesamtleukozyten
30-31	Basophile	"
32-33	Eosinophile	"
34-35	Monozyten	"
36-37	Lymphozyten	"
38-39	Stabkernige	"
40-41	Segmentkernige	"
42-62	Blutchemismus	
42-43	Harnstoff	mg%
44-48	Blutzuckertagesprofil	
44-46	Blutzuckernüchternwert	mg%
47	11-Uhr-Wert	Veränderungen zum Nüchternwert
48	16-Uhr-Wert	

bis zu . . mg%	höher	niedriger
20	1	2
40	3	4
60	5	6
80	7	8
100	9	

49	Veränderungen des Nüchternwertes zum Tag 0	nach demselben Schema wie oben
50-51	alkalische Phosphatase	in mU
52-55	SGOT	in 1/10 mU

KARTE NR. 12 (Fortsetzung)

Spalte	Inhalt	Lochung
56-59	SGPT	in 1/10 mU
60-62	Gesamtbilirubin	in 1/10 mg%
63-74	Serumelektrophorese	
63-64	Gesamteiweiß	g%
65-66	Albumin	Prozentanteil am Gesamteiweiß
67-68	$_1$ - Globulin	"
69-70	$_2$ - Globulin	"
71-72	- Globulin	"
73-74	- Globulin	"

Lebenslauf

Ich kam am 13. Oktober 1944 als einziges Kind des Kaufmanns Heinrich Nickäs und seiner Frau Helle Nickäs, geb. Weber, in Neumarkt/Opf. zur Welt. Zum Zeitpunkt meiner Geburt war mein Vater bereits im Krieg gefallen.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die evangelische Volksschule Saarbrücken - Malstatt, anschließend das städtische Knabenreal - gymnasium Saarbrücken, wo ich 1964 die Reifeprüfung ablegte. Vom Sommersemester 1964 bis Wintersemester 1969 war ich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes immatrikuliert, wo ich nach zwei Semestern die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung und nach elf Semestern das medizinische Staatsexamen ablegte.

Heinz Volker Nickäs

Lebenslauf

Am 3. August 1942 wurde ich, Lothar Fehringer, in Forbach/Baden geboren. Meine Eltern sind Dr. Waldemar Fehringer und Frau Adelheid geb. Flesch.

Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule und von 1952 bis 1962 das Ludwigsgymnasium in Saarbrücken, wo ich im März 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Von April 1962 bis September 1963 leistete ich meine achtzehnmonatige Wehrpflicht ab.

Im Wintersemester 1963/64 begann ich mit dem Studium an der Universität des Saarlandes, wo ich zunächst ein Semester Chemie studierte, da der Beginn des Medizinstudiums damals zum Wintersemester nicht möglich war. Mit dem Sommersemester 1964 begann ich dann mit dem Medizinstudium. Nach dem Wintersemester 1965/66 bestand ich mein Physikum und im Sommersemester 1969 mein Staatsexamen, beides an der Universität des Saarlandes. Vom 1. September 1969 an war ich sechs Monate lang als Medizinalassistent an der Medizinischen Abteilung des Heiliggeist-Krankenhauses in Saarbrücken tätig. Zur Zeit absolviere ich die Pflichtzeit für Chirurgie am Hüttenkrankenhaus Saarbrücken-Burbach.

Lothar Fehringer

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. W. Schmitt danken wir für die Überlassung des Themas.

Für das freundliche Entgegenkommen bei der Benutzung der Räume und Einrichtungen der Universitäts-Nervenklinik möchten wir Herrn Prof. Dr. med. H.-H. Meyer danken.

Fernerhin gebührt unser Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. phil. W. Broeren für die freundlichen Hinweise bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse und Herrn Dr. med. M. Mortillaro für die Einführung in die EEG-Diagnostik.